

BLENREP

belantamab mafodotin

Brožura pro lékaře o nežádoucích účincích přípravku BLENREP postihujících rohovku

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

▼ *Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.*

Obsah

Základní informace o přípravku BLENREP	3
Pochopení anatomie a fyziologie oka	4
MONITOROVÁNÍ, MINIMALIZACE, MODIFIKACE: Pravidlo tří M pro zvládnání nežádoucích účinků postihujících rohovku	5
Nežádoucí účinky postihující rohovku v klinickém hodnocení DREAMM-2 (studie 205678)	10
Reference	11

Základní informace o přípravku BLENREP

Přípravek BLENREP, konjugát protilátky cílící na antigen maturace B-lymfocytů (B cell maturation antigen, BCMA) a cytotoxické látky určený k léčbě relabujícího/refrakterního mnohočetného myelomu

Přípravek BLENREP je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli již dříve léčeni alespoň čtyřmi typy léčby a jejichž onemocnění je refrakterní vůči alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, jedné imunomodulační léčbě a anti-CD38 monoklonální protilátce a kteří během poslední léčby vykazovali progresi onemocnění.¹

Přípravek BLENREP se specificky váže na antigen maturace B-lymfocytů (BCMA), buněčný povrchový protein exprimovaný na myelomových buňkách, B-lymfocytech v pozdní fázi a plazmatických buňkách. Přípravek BLENREP se váže na BCMA na povrchu buňky a rychle se internalizuje. Jakmile se dostane dovnitř nádorové buňky, uvolní se cytotoxická látka (cys-mcMMAF), která naruší mikrotubulární síť, což vede k zástavě buněčného cyklu a apoptóze.¹⁻³

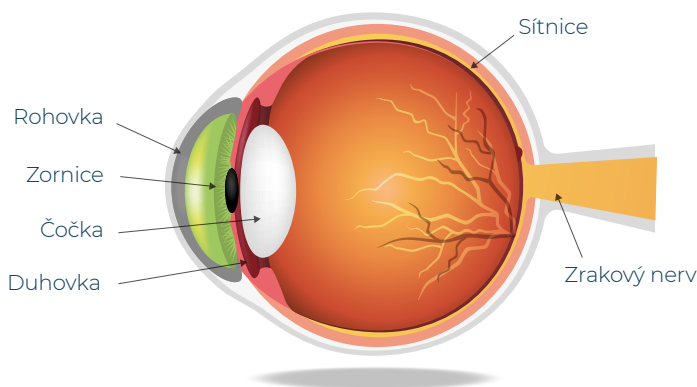
Protilátka podporuje rekrutaci a aktivaci efektorových imunitních buněk, ničí nádorové buňky pomocí fagocytózy závislé na protilátkách (*antibodydependent cellular phagocytosis*) a na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Apoptóza indukovaná přípravkem BLENREP je doprovázena markery imunogenní buněčné smrti (ICD), které mohou přispět k adaptivní imunitní odpovědi vůči nádorovým buňkám.¹⁻³

Prostudujte si, prosím, aktuální SmPC, kde naleznete souhrn všech nežádoucích účinků.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

POPIS ANATOMIE A FYZIOLOGIE OKA

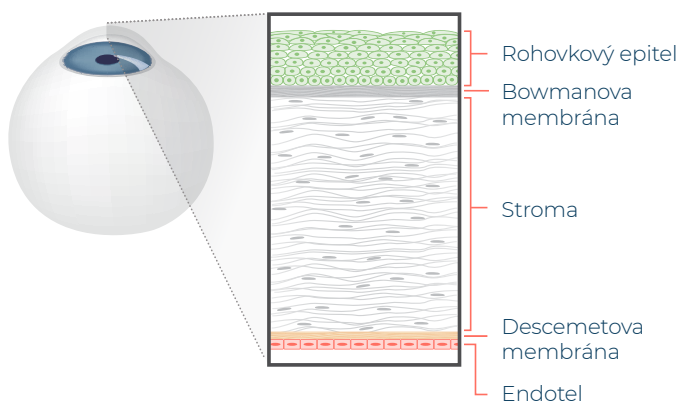
Přehledné zobrazení oka pomáhá pochopit nežádoucí účinky postihující rohovku.



Případné nežádoucí účinky přípravku BLENREP mohou postihnout právě rohovku.^{1,3,4}

Rohovka

Rohovka sestává z pěti vrstev:



Buněčné vrstvy rohovkového epitelu jsou schopny regenerace, což umožňuje zacelení případných poranění, které obvykle probíhá bez jizev.⁵

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku BLENREP je keratopatie (změny v epitelu rohovky podobné mikrocystám). Jako keratopatie jsou označovány změny rohovkového epitelu (zjištěné při očním vyšetření) provázené také případně změnami zrakové ostrosti, rozostřeným viděním a syndromem suchého oka.¹

MONITOROVÁNÍ, MINIMALIZACE, MODIFIKACE: Pravidlo tří M pro zvládnání nežádoucích účinků postihujících rohovku

Pro zajištění optimální péče o pacienty léčené přípravkem BLENREP je třeba dodržovat tyto tři zásady. **Monitorujte** zrak pacienta z hlediska výskytu případných změn na rohovce. **Minimalizujte** případné nežádoucí účinky zaznamenané pacientem. **Modifikujte** dle potřeby dávkování přípravku BLENREP.

Doporučená dávka přípravku **BLENREP** je 2,5 mg/kg podávaných jednou za **3 TÝDNY** jako intravenózní infuze, a to až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.¹

Poučte pacienta, že je nutno dodržovat následující postup:

Alespoň čtyřikrát denně **aplikovat umělé slzy bez konzervačních látek**, přičemž v aplikaci umělých slz je nutno pokračovat až do ukončení léčby, protože to může zmírnit symptomy postihující rohovku.

U pacientů se syndromem suchého oka mohou být zvaženy i další možnosti léčby oka dle doporučení očního specialisty.

Pacient až do konce léčby přípravkem Blenrep **nesmí používat kontaktní čočky**.

Při řízení nebo obsluze strojů je nutno dbát zvýšené opatrnosti.

Pokračovat v monitorování nežádoucích účinků postihujících rohovku i po ukončení léčby přípravkem Blenrep, a pokud se objeví jakékoli příznaky, kontaktovat hematatoonkologa. Může být nutná úprava dávkování přípravku Blenrep, případně přerušeni léčby (viz úprava dávkování na straně 9).

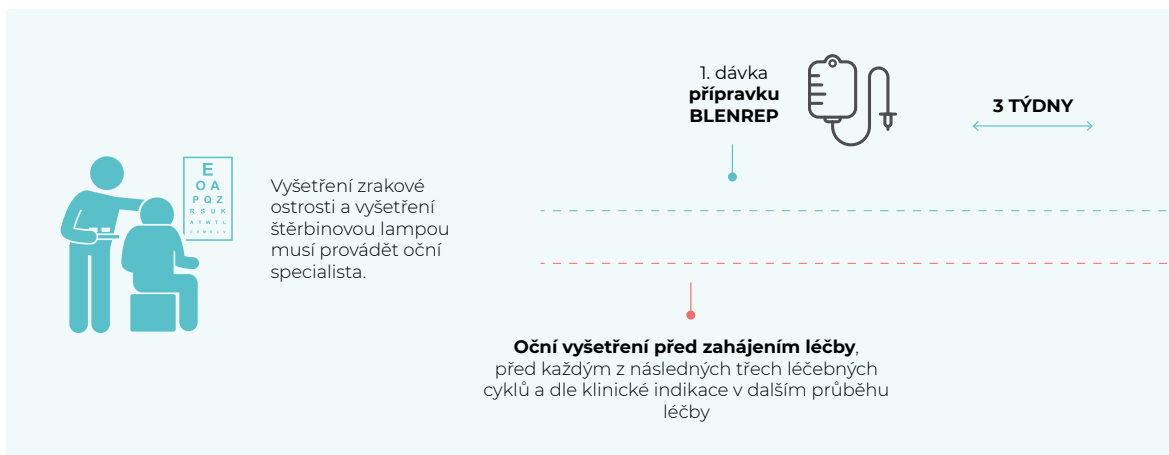
MONITOROVÁNÍ

Oční vyšetření

Před zahájením léčby přípravkem BLENREP, před každým z následných tří léčebných cyklů, a pokud je to klinicky indikováno, tak i během další léčby, musí pacienti podstoupit oční vyšetření včetně vyšetření zrakové ostrosti a vyšetření šterbinovou lampou.¹

Pacienti, kterým byl předepsán přípravek BLENREP, obdrží „Evidenční list péče o zrak“, který usnadní komunikaci mezi lékařem předepisujícím přípravek BLENREP a očním specialistou.

Hematoonkolog by měl odeslat pacienta ke konkrétnímu očnímu specialistovi v příslušném nemocničním centru. Úzká spolupráce a předávání informací mezi očním lékařem a hematatoonkologem je pro pacienta zásadní.



Na základě změn zrakové ostrosti lze stanovit, zda klinický stav pacienta v průběhu léčby přípravkem BLENREP vyžaduje úpravu dávkování.

Vyšetření zrakové ostrosti

Vyšetření zrakové ostrosti, která je základním příznakem správné funkce oka, umožňuje změřit schopnost zrakového ústrojí rozlišovat jemné detaily v zorném poli.⁶ Jako nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (*best corrected visual acuity*, BCVA) označujeme zrakovou ostrost naměřenou na standardní Snellenově tabuli s korekcí zraku (např. brýlemi).⁷

Co se měří?

Měří se zrakové funkce pacienta. Měření je založeno na vyhodnocení schopnosti pacienta rozlišovat jemné detaily s korekčními čočkami a bez nich, a to monokulárně i binokulárně.⁸

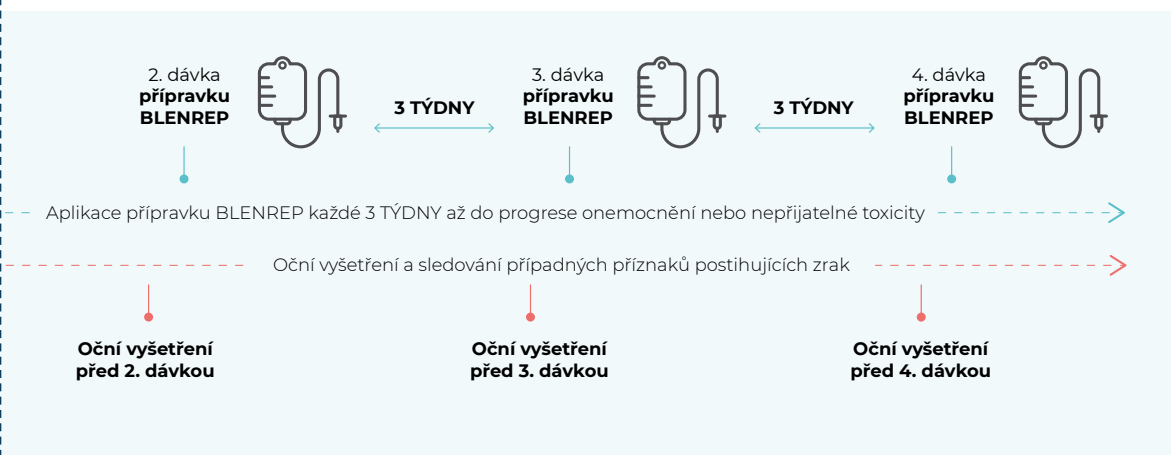
Jak měření probíhá?

Pacient čte nejmenší písmena, která je ještě schopen rozeznat, na tabuli umístěné ve vzdálenosti 6 metrů (obvykle Snellenova tabule na vyšetření zraku). V případě, že tabuli nelze umístit do vzdálenosti 6 metrů, se použije tabule s výškou písmen upravenou dle skutečné vzdálenosti.⁸⁻¹⁰

Co znamenají výsledky měření?

„Normální“ vidění, tj. skóre zrakové ostrosti 20/20 nebo lepší, indikuje správnou refrakci, průhlednost očních médií, správnou funkci sítnice a obecně nepoškozený optický nerv a vizuální kortex.^{6,8,9}

Pokud je skóre zrakové ostrosti nižší než 20/20, může být nutná úprava nově předepsanými nebo aktuálně upravenými dioptrickými brýlemi, případně může takové skóre ukazovat na jiné potíže spojené se zrakem, jako je oční infekce, poranění oka nebo oční vada.^{10,11}



Vyšetření šterbinovou lampou

Vyšetření šterbinovou lampou poskytuje podrobné informace o anatomických strukturách oka. Toto vyšetření může pomoci rozpoznat řadu stavů včetně syndromu suchého oka.^{12,13} K vyšetření povrchu oka se používá šterbinová lampa a toto vyšetření může pomoci rozpoznat povrchové bodové eroze v epitelu rohovky nebo poškození povrchových buněk.^{13,14}

Monitorování

Informujte pacienta, že v průběhu léčby přípravkem BLENREP se mohou objevit nežádoucí účinky postihující rohovku.¹

Doporučte pacientovi, aby si před zahájením léčby, před každým ze tří následných léčebných cyklů a pokud je to klinicky indikováno, tak i v průběhu další léčby přípravkem BLENREP, nechal udělat oční vyšetření.¹

Interakce mezi lékařem a pacientem

Posouzení možnosti případných nežádoucích účinků postihujících rohovku před zahájením a v průběhu léčby přípravkem BLENREP může pomoci identifikovat pacienty, u nichž je nutné další důkladnější monitorování, případně léčba vedlejších účinků očním specialistou.¹

Otázky, které vám pomohou s identifikací příznaků:

- Zaznamenali jste nějaké změny týkající se vašeho zraku?
- Měli jste v minulosti nějaké problémy s očima?
- Zaznamenali jste zarudnutí, suchost, svědění, pocit pálení, pocit přítomnosti písku nebo cizího tělesa v očích?
- Zaznamenali jste citlivost na světlo?
- Máte někdy pocit, že máte rozostřené vidění?
- Zaznamenali jste bolest v očích?

- Všimli jste si, že vám oči nadměrně slzí?
- Zaznamenali jste po zahájení léčby přípravkem BLENREP nějaké změny týkající se vašeho zraku nebo očí (došlo od vaší poslední kontroly ke zlepšení, je stav beze změny, nebo jste zaznamenali zhoršení)?
- Používáte podle pokynů oční kapky s umělými slzami bez konzervačních látek?

Pacienti, kteří zaznamenají jakékoli neobvyklé příznaky týkající se očí, by měli být odesláni k očnímu specialistovi¹

MINIMALIZACE

Minimalizace nežádoucích účinků postihujících rohovku

- Informujte pacienta, že je velmi důležité, aby si od prvního dne infuze přípravku BLENREP aplikoval **nejméně čtyřikrát denně umělé slzy bez konzervačních látek** a aby v jejich používání pokračoval až do ukončení léčby přípravkem BLENREP, protože to může zmírnit symptomy postihující rohovku.¹
- Pacienta je třeba poučit, že až do konce léčby přípravkem BLENREP **nesmí používat kontaktní čočky**.¹
- Pacienta je třeba také poučit, aby **při řízení nebo obsluze strojů dbal zvýšené opatrnosti, protože přípravek BLENREP může mít vliv na jeho zrak**.¹
- Pacientovi je třeba zdůraznit, aby **v případě výskytu jakýchkoli příznaků postihujících zrak/oči okamžitě kontaktoval svého hematologa**.¹
- U pacientů se syndromem suchého oka mohou být zváženy i další možnosti léčby dle doporučení očního specialisty.¹

MODIFIKACE

Úprava dávky přípravku BLENREP při výskytu nežádoucích účinků na rohovce¹

Nežádoucí účinky postihující rohovku mohou zahrnovat nález při očním vyšetření a/nebo změny zrakové ostrosti. Před podáním přípravku se musíte obeznámit se zprávou o očním vyšetření pacienta a dávku přípravku BLENREP je nutno stanovit podle nejvyšší kategorie postižení uvedené ve zprávě u nejvíce postiženého oka, protože obě oči nemusejí být postiženy stejnou měrou.

Během očního vyšetření musí oční specialista posoudit následující:

- Nález(y) zjištěné při vyšetření rohovky a pokles nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA).
- V případě poklesu BCVA je třeba stanovit, do jaké míry souvisí nález zjištěný při vyšetření rohovky s použitím přípravku BLENREP.
- Ošetřujícímu lékaři musí být nahlášena nejvyšší kategorie postižení vyplývající z těchto vyšetření a BCVA.

Nežádoucí účinky ^{a,b}	Nález(y) očního vyšetření	Doporučené úpravy dávkování
Mírné	<i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Mírná povrchová keratopatie ^c <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o 1 řádek hodnocení zrakové ostrosti dle Snellena	<ul style="list-style-type: none"> • Pokračujte v léčbě v aktuální dávce.
Střední	<i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Středně těžká povrchová keratopatie ^d <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o 2 nebo 3 řádky (a Snellenovo skóre není horší než 20/200)	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete léčbu až do zlepšení výsledků vyšetření a BCVA na mírnou závažnost nebo lepší. • Zvažte obnovení léčby se sníženou dávkou 1,9 mg/kg.
Těžké	<i>Nález(y) při vyšetření rohovky</i> Těžká povrchová keratopatie ^e Epiteliální defekt rohovky ^f <i>Změna BCVA</i> Pokles z výchozího stavu o více než 3 řádky	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete léčbu až do zlepšení výsledků vyšetření a BCVA na mírnou závažnost nebo lepší. • V případech zhoršení příznaků, které nereagují na odpovídající léčbu rohovky, zvažte ukončení léčby přípravkem BLENREP.

^a Poznámka: Tato příručka se nezabývá všemi potenciálními nežádoucími účinky a úpravami doporučené dávky.

^b Kategorie závažnosti nežádoucích účinků je dána stavem nejvíce postiženého oka, protože obě oči nemusí být postiženy stejnou měrou.

^c Mírná povrchová keratopatie (zdokumentované zhoršení oproti výchozímu stavu) s příznaky nebo bez nich.

^d Středně těžká povrchová keratopatie – s nepravidelnými depozity podobnými mikrocystám, subepiteliálním zákalem (periferním) nebo novou periferní stromální opacitou, nebo bez nich.

^e Těžká povrchová keratopatie – s rozptýlenými depozity podobnými mikrocystám, subepiteliálním zákalem (centrálním) nebo novou centrální stromální opacitou, nebo bez nich.

^f Postižení rohovky může vést ke vzniku vředů rohovky. Vředy je třeba neprodleně ošetřit dle klinického doporučení očního specialisty.

Nežádoucí účinky postihující rohovku v klinickém hodnocení DREAMM-2 (studie 205678)¹

- Poruchy oka (jakéhokoli stupně) hlášené u více než 3 % pacientů v klinickém hodnocení zahrnovaly keratopatii (71 %), rozostřené vidění (25 %), syndrom suchého oka (15 %), fotofobii (4 %) a podráždění očí (3 %).
- Pacienti se syndromem suchého oka v anamnéze byli náchylnější k rozvoji změn v epitelu rohovky.
- Zhoršené vidění (Snellenovo skóre horší než 20/50) v lepším oku bylo hlášeno u 18 % pacientů a závažná ztráta zraku (20/200 nebo horší) u lépe vidoucího oka byla hlášena u 1 % pacientů.
- Střední doba do nástupu středních až těžkých nálezů na rohovce (nejlépe korigovaná zraková ostrost nebo vyšetření štěrbinovou lampou) byla 36 dnů (rozpětí: 19 až 143 dnů) a střední doba do vymizení těchto nálezů na rohovce byla 91 dnů (rozpětí: 21 až 201 dnů).
- Nález na rohovce vedl k odložení dávky přípravku BLENREP u 47 % pacientů a k jejímu snížení u 27 % pacientů. U 3 % pacientů vedly nežádoucí účinky postihující oko k ukončení léčby přípravkem BLENREP.
- Byly hlášeny případy výskytu vředu na rohovce (ulcerózní a infekční keratitida). Vředy je třeba neprodleně ošetřit dle klinického doporučení očního specialisty. Léčba přípravkem BLENREP musí být až do zhojení vředu na rohovce přerušena.

Nežádoucí účinky postihující rohovku související s přípravkem BLENREP lze ovlivnit následovně:

- **nutnost pečlivého sledování pacienta hematologem i oftalmologem**
- **užívání podpůrných očních přípravků**
- **v indikovaných případech může být nutná další podpůrná léčba a úprava dávky**

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Do hlášení je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Tyto informace je vhodné uvádět do zdravotnické dokumentace pacienta.

Tato informace může být také hlášena společnosti GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.safety@gsk.com.

Reference

1. Souhrn údajů o přípravku BLENREP (belantamab mafodotin).
2. Tai Y-T, et al. *Blood*. 2014;123(20):3128-3138.
3. Trudel S, et al. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1641-1653.
4. Trudel S, et al. *Blood Cancer J*. 2019;9(4):37.
5. Shea C. Anatomy and physiology of the eye. BSM Consulting. 2010-2012.
6. Levenson JH, et al. Chapter 115 In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. 1990.
7. Segre L. <https://www.allaboutvision.com/eye-test>. Poslední přístup 12. února 2020.
8. Elliott DB. *Clinical Procedures in Primary Eye Care*. 2007.
9. Mayo Clinic Eye exam. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/eye-exam/about/pac-20384655>. Poslední přístup 8. dubna 2020.
10. Table: Different notations of visual acuity values as decimal values, Snellen fractions, MAR and LogMAR. <http://www.lea-test.fi/en/vistests/instruct/contrast/lowsymbo/Snellen.pdf>. Poslední přístup 19. března 2020.
11. European Council of Optometry and Optics (ECOO). Visual Standards for Driving in Europe. A consensus paper. Leden 2017.
12. What is a slit lamp exam? *Medical News Today*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/322267.php>. Poslední přístup 15. ledna 2020.
13. Elhusseiny AM, et al. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(10):1618-1628.
14. Messmer EM. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(5):71-82.

Podpora při léčbě nežádoucích účinků postihujících rohovku u pacientů užívajících přípravek BLENREP

Přehled edukačních materiálů pro pacienty:

- Brožura o nežádoucích účincích postihující rohovku – edukační materiál pro pacienty
- Karta pacienta – kartu s důležitými kontaktními údaji by měl pacient nosit neustále u sebe
- Informační karta pro lékárny vydávající pacientovi oční kapky – karta napomůže lékárníkovi při vydání umělých slz bez konzervačních látek

Prosíme předejte výše uvedené materiály každému novému pacientovi, kterého budete léčit přípravkem BLENREP.