

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BLNREP 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone su milteliais yra 100 mg belantamabo mafodotino.

Ištirpinus miltelius, viename tirpalo mililitre yra 50 mg belantamabo mafodotino.

Belantamabas mafodotinas yra antikūno ir vaisto konjugatas, kuriame belantamabas, kuris yra rekombinantinės DNR technologijos būdu naudojant žinduolių ląstelių (kininio žiurkėnuko kiaušidžių) liniją pagamintas B ląstelių brendimo antigenui (angl. *the B cell maturation antigen, BCMA*) specifinis afukozilintas IgG1k humanizuotas monokloninis antikūnas, konjugacijos būdu sujungtas su maleimidokaproilo monometilo auristatinu F (mcMMAF).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Baltos ar gelsvos spalvos šaldant išdžiovinti (liofilizuoti) milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

BLNREP skirtas dauginės mielomos monoterapijai suaugusiems pacientams, kurie buvo gydyti ne mažiau kaip keturiais ankstesniais gydymo būdais ir kurių liga yra atspari bent vienam proteosomos inhibitoriui, vienam imunomoduliatoriui ir monokloniniam antikūnui prieš CD38, ir buvo patvirtintas ligos progresavimas paskutiniosios terapijos metu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą BLNREP turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis dauginės mielomos gydymo patirties.

Rekomenduojama palaikomoji priežiūra

Akių priežiūros specialistas turi atlikti pacientams oftalmologinį tyrimą (įskaitant regos aštrumo tyrimą ir ištyrimą plyšine lempa) prieš pradedant gydymą, prieš kitus 3 gydymo ciklus ir gydymo metu, kai yra klinikinių indikacijų (žr. 4.4 skyrių).

Gydytojai turi patarti pacientams vartoti dirbtines ašaras be konservantų ne mažiau kaip 4 kartus per parą, pradedant nuo pirmosios infuzijos dienos ir tęsiant iki gydymo pabaigos, nes taip galima sumažinti ragenos simptomus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia sausų akių simptomai, galima apgalvotai skirti papildomą gydymą, atsižvelgiant į akių priežiūros specialisto rekomendacijas.

Dozavimas

Rekomenduojama BLENREP dozė yra 2,5 mg/kg, kas 3 savaites suleidžiama infuzijos į veną būdu.

Gydymą rekomenduojama tęsti tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Dozės keitimas

Dozės keitimo pasireiškus ragenos nepageidaujamoms reakcijoms rekomendacijos pateiktos 1 lentelėje. Dozės keitimo pasireiškus kitokioms nepageidaujamoms reakcijoms rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje.

Ragenos nepageidaujamų reakcijų valdymas

Ragenos nepageidaujamos reakcijos gali būti akių tyrimo metu pastebėti pokyčiai ir (arba) regos aštrumo pokyčiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Prieš skirdamas dozę, gydantis gydytojas turi peržiūrėti paciento oftalmologinio tyrimo atsakymą ir nustatyti BLENREP dozę, atsižvelgdamas į sunkiausią pažeidimą labiausiai paveiktoje akyje, nes abi akys gali būti paveiktos ne tokiu pat laipsniu (1 lentelė).

Oftalmologinio tyrimo metu akių priežiūros specialistas turi įvertinti toliau išvardytus duomenis:

- Ragenos tyrimo duomenys ir geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA) sumažėjimas.
- Jeigu GKRA yra sumažėjęs, reikia nustatyti ragenos tyrimo duomenų ryšį su BLENREP.
- Gydančiajam gydytojui turi būti pranešta apie tyrimo metu rastą sunkiausią pažeidimą ir GKRA.

1 lentelė. Dozės keitimas, atsižvelgiant į ragenos nepageidaujamąs reakcijas

Pažaidos sunkumo kategorija ^a	Akių tyrimo duomenys	Rekomenduojamas dozės keitimas
Lengva	<i>Ragenos tyrimo duomenys</i> Mažo intensyvumo paviršinė keratopatija ^b <i>GKRA pokytis</i> Regos aštrumo sumažėjimas 1 eilute, palyginti su pradiniais duomenimis, naudojant Snellen skalę regos aštrumui įvertinti.	Tęsti gydymą tokia pat doze.
Vidutinio sunkumo	<i>Ragenos tyrimo duomenys</i> Vidutinio intensyvumo paviršinė keratopatija ^c <i>GKRA pokytis</i> Regos aštrumo sumažėjimas 2 ar 3 eilutėmis, palyginti su pradiniu rodmeniu (ir ne blogesnis kaip 20/200, naudojant Snellen skalę regos aštrumui įvertinti).	Pertraukti gydymą iki tol, kol tyrimo duomenys ir GKRA pagerės iki lengvos pažaidos arba geresnės būklės. Apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą mažesne (1,9 mg/kg) doze.
Sunki	<i>Ragenos tyrimo duomenys</i> Didelio intensyvumo paviršinė keratopatija ^d Ragenos epitelio defektas ^e <i>GKRA pokytis</i>	Pertraukti gydymą iki tol, kol tyrimo duomenys ir GKRA pagerės iki lengvos pažaidos arba geresnės būklės. Jei simptomai sunkėja ir nereaguoja į tinkamas priemones,

	Sumažėjimas daugiau kaip 3 eilutėmis <i>Snellen</i> regos aštrumo skalėje, palyginti su pradiniais duomenimis.	reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą.
--	--	---------------------------------------

- ^a Pažaidos sunkumo kategorija nustatoma labiausiai paveiktoje akyje, nes abi akys gali būti paveiktos ne tokiu pat laipsniu.
- ^b Lengva paviršinė keratopatija (įrodytas pablogėjimas, palyginti su pradiniais duomenimis), pasireiškianti simptomais arba be simptomų.
- ^c Vidutinio sunkumo paviršinė keratopatija, pasireiškianti juostos pavidalo į mikrocistines panašiomis drumstimis, subepiteliniu švelniu difuziniu padrumstėjimu periferijoje ar naujomis stromos drumstimis periferijoje arba be šių pokyčių.
- ^d Sunki paviršinė keratopatija, pasireiškianti difuzinėmis į mikrocistines panašiomis drumstimis, apimančiomis centrinę ragenos dalį, subepiteliniu švelniu difuziniu padrumstėjimu centrinėje ragenos dalyje arba naujomis stromos drumstimis centrinėje ragenos dalyje, arba be šių pokyčių.
- ^e Dėl ragenos defekto ragenoje gali susiformuoti opos. Tokiu atveju, atsižvelgdamas į klinikinės indikacijas, turi nedelsiant gydyti akių priežiūros specialistas.

2 lentelė. Dozės keitimas dėl kitų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Rekomenduojamas dozės keitimas
Trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)	2-3 laipsnio: Trombocitų kiekis nuo 25 000 iki mažiau kaip 75 000/mikrolitre	Apgalvotai pertraukti gydymą BLENREP ir (arba) sumažinti BLENREP dozę iki 1,9 mg/kg.
	4 laipsnio: Trombocitų kiekis mažesnis kaip 25 000/mikrolitre	Pertraukti gydymą BLENREP iki tol, kol trombocitų kiekis padidės iki 3 ar mažesnio laipsnio. Apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą mažesne (1,9 mg/kg) doze.
Su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių)	2 laipsnio (vidutinio sunkumo)	Pertraukti infuziją ir skirti palaikomąjį gydymą. Kai tik simptomai išnyksta, atnaujinti infuziją ne mažiau kaip 50 % lėtesniu greičiu.
	3 ar 4 laipsnio (sunkios)	Pertraukti infuziją ir skirti palaikomąjį gydymą. Kai tik simptomai išnyksta, atnaujinti infuziją ne mažiau kaip 50 % lėtesniu greičiu. Jeigu pasireiškia anafilaksinė ar gyvybei pavojinga reakcija į infuziją, infuziją reikia nutraukti visam laikui ir pradėti teikti reikiamą skubiąją pagalbą.

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių sąvokų kriterijus (angl. *the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*).

Ypatingos populiacijos

Senyviems žmonėms

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] ≥ 30 ml/min.), dozės keisti nereikia. Duomenų

apie pacientus, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra per mažai, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija viršija viršutinę normos ribą [VNR] ir yra mažiau ar lygi $1,5 \times \text{VNR}$ arba aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas viršija VNR). Duomenų apie pacientus, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, yra per mažai ir nėra duomenų apie pacientus, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas (žr. 5.2 skyrių).

Kūno masė

BLNREP vartojimas pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg arba didesnė kaip 130 kg, netirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

BLNREP saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neiširti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

BLNREP skirtas leisti į veną.

Prieš atliekant infuziją į veną, sveikatos priežiūros specialistas turi ištirpinti BLNREP ir praskiesti. BLNREP infuziją reikia atlikti ne greičiau kaip per 30 minučių (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Ragenos nepageidaujamos reakcijos

Buvo pranešta apie vartojant BLNREP pasireiškusias ragenos nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo keratopatija arba į mikrocistinius panašūs ragenos epitelio pokyčiai (diagnozuoti akių tyrimo metu), pasireiškiantys su regos aštrumo pokyčiais, neryškiu matymu ir sausų akių simptomais arba be šių reiškinių. Pacientai, kuriems pirmiau buvo pasireiškęs akių sausumas, polinkis ragenos epitelio pokyčiams atsirasti buvo didesnis. Dėl regos aštrumo pokyčių gali kilti sunkumų vairuojant ar valdant mechanizmus (žr. 4.7 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą, prieš kitus 3 gydymo ciklus ir gydymo metu atsiradus klinikinių indikacijų, reikia atlikti oftalmologinius tyrimus, įskaitant regos aštrumo įvertinimą ir ištyrimą plyšine lempa. Pacientams reikia patarti gydymo metu ne mažiau kaip 4 kartus per parą vartoti dirbtines ašaras be konservantų (žr. 4.2 skyrių). Pacientai turėtų iki gydymo pabaigos vengti naudoti kontaktinius lęšius.

Pacientams, kuriems pasireiškia keratopatija su regos aštrumo pokyčiais ar be jų, reikia keisti dozę (atidėti ir [arba] sumažinti) arba gydymą nutraukti, priklausomai nuo pažaidos sunkumo (žr. 1 lentelę).

Gauta panešimų apie pokyčių ragenos subbazaliniame nerviniame rezginyje (t. y. nervinių skaidulų fragmentacija ir nervinių skaidulų praradimas), dėl kurių pasireiškia ragenos hipestezija, ir ragenos išopėjimo (opinio ir infekcinio keratito) atvejus (žr. 4.8 skyrių). Ragenos opas turi nedelsiant gydyti

specialistas oftalmologas, atsižvelgdamas į klinikinę būklę. Gydomą BLENREP reikia pertraukti iki tol, kol ragenos opa užgyja (žr. 1 lentelę).

Trombocitopenija

Tyrimo 205678 metu dažnai buvo pranešta apie trombocitopenijos reiškinius (trombocitopeniją ir trombocitų kiekio sumažėjimą). Dėl trombocitopenijos gali pasireikšti sunkūs kraujavimo reiškiniai, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto ir į kaukolės vidų.

Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą ir juos kartoti gydymo metu, atsižvelgiant į klinikines indikacijas. Pacientus, kuriems pasireiškia 3 ar 4 laipsnio trombocitopenija, ir pacientus, kurie kartu gydomi antikoaguliantais, gali prireikti dažniau stebėti ir pavėlinti dozės vartojimą arba dozę sumažinti (žr. 2 lentelę). Palaikomasis gydymas (pvz., trombocitų masės perpylimas) turėtų būti skiriamas, atsižvelgiant į įprastą gydymo praktiką.

Su infuzija susijusios reakcijos

Gauta pranešimų apie su infuzija susijusias reakcijas (SISR) vartojant BLENREP. Dauguma SISR buvo 1-2 laipsnio ir išnyko tą pačią parą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu vartojimo metu pasireiškia 2 ar didesnio laipsnio su infuzija susijusi reakcija, atsižvelgiant į simptomų sunkumą, reikia sumažinti infuzijos greitį arba infuziją nutraukti. Reikia skirti tinkamą gydymą ir, jeigu paciento būklė stabili, galima atnaujinti infuziją lėtesniu greičiu. Pasireiškus 2 ar didesnio laipsnio SISR, prieš kitas infuzijas reikia skirti premedikaciją (žr. 2 lentelę).

Pneumonitas

Remiantis savanoriškais pranešimais ir dalyvaujant vardinėse pacientų programose, vartojant BLENREP, buvo pastebėti pneumonito atvejai, įskaitant mirtinus atvejus. Siekiant atmesti galimo pneumonito diagnozę, reikia įvertinti pacientų, kuriems atsiranda naujų arba sunkėja neišaiškinti plaučių simptomai (pvz., kosulys, dusulys), būklę. Įtarus 3 ar didesnio laipsnio pneumonitą, BLENREP vartojimą reikia atidėti. Patvirtinus 3 ar didesnio laipsnio pneumonito diagnozę, reikia pradėti tinkamą gydymą. BLENREP vartojimą atnaujinti galima tik įvertinus naudos ir rizikos santykį.

.. Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių vaistų sąveikos su belantamabu mafodotinu tyrimų neatlikta.

Remiantis tyrimų *in vitro* ir klinikinių tyrimų duomenimis, farmakokinetinės ir farmakodinaminės vaistų sąveikos su belantamabu mafodotinu rizika yra maža (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Moterys

Prieš pradėdant gydymą BLENREP, vaisingo amžiaus moteris reikia ištirti dėl nėštumo.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo BLENREP metu ir 4 mėnesius po paskutiniosios dozės suleidimo.

Vyrai

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo BLENREP metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios dozės suleidimo.

Nėštumas

Duomenų apie BLENREP vartojimą nėštumo metu nėra.

Atsižvelgiant į sudėtyje esančios citotoksiškos medžiagos monometilo auristatino F (MMAF) veikimo mechanizmą, nėštumo metu moterų vartojamas belantamabas mafodotinas gali pakenkti embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad žmogaus imunoglobulinas G (IgG) prasiskverbia per placentą. Todėl belantamabas mafodotinas gali iš motinos organizmo patekti į besivystantį vaisių (žr. 5.3 skyrių).

BLENREP nėštumo metu vartoti negalima, nebent gydymo nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui. Jei nėščią moterį reikia gydyti, ji turėtų būti aiškiai informuojama apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar belantamabas mafodotinas išsiskiria į motinos pieną. Maži imunoglobulino G (IgG) kiekiai patenka į motinos pieną. Belantamabas mafodotinas yra humanizuotas IgG monokloninis antikūnas, todėl atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, jis gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui. Moterims reikia patarti, kad nutrauktų žindymą prieš pradedamos gydymą BLENREP ir nežindytų 3 mėnesius po paskutiniosios dozės suleidimo.

Vaisingumas

Atsižvelgiant į tyrimų su gyvūnais duomenis ir veikimo mechanizmą, belantamabas mafodotinas gali sutrikdyti moterų vaisingumą ir vyrų reprodukcines galimybes (žr. 5.3 skyrių).

Todėl vaisingo amžiaus moteris, kurios ateityje gali norėti turėti vaikų, prieš pradedant gydymą reikia konsultuoti dėl galimybės užšaldyti kiaušialąstes. Šiuo vaistiniu preparatu gydomiems vyrams rekomenduojama prieš gydymą užšaldyti ir saugoti spermos mėginius.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

BLENREP gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant ar valdant mechanizmus, nes BLENREP gali paveikti jų regą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

BLENREP saugumas buvo tirtas gydant BLENREP 2,5 mg/kg doze 95 pacientus tyrimo 205678 metu. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 30\%$) buvo keratopatija (71 %) ir trombocitopenija (38 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo pneumonija (7 %), karščiavimas (7 %) ir SISR (3 %). Gydymas dėl pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos visam laikui buvo nutrauktas 9 % BLENREP vartojančių pacientų ir 3 % atvejų nutraukimas buvo susijęs su akių nepageidajamomis reakcijomis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje pateikta nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė rekomenduojamą BLENREP 2,5 mg/kg dozę kas 3 savaites vartojantiems pacientams, suvestinė.

Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas (nuo $< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Jeigu reikia, kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daigine mieloma sergantiems pacientams vartojant BLENREP

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos ^a	Dažnio kategorija	Dažnis (%)	
			Bet kurio laipsnio	3-4 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija ^b	Labai dažnas	11	7
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga	Dažnas	9	0
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ^c	Labai dažnas	38	22
	Anemija		27	21
	Limfopenija ^d		20	17
	Leukopenija ^e		17	6
	Neutropenija ^f		15	11
Akių sutrikimai	Keratopatija ^g	Labai dažnas	71	31
	Neryškaus matymo reiškiniai ^h		25	4
	Sausų akių reiškiniai ⁱ		15	1
	Šviesos baimė	Dažnas	4	0
	Akių dirginimas		3	0
	Opinis keratitas	Nedažnas	1	1
	Infekcinis keratitas		1	1
	Ragenos hipestezija ^j	Nežinomas	NA	NA
Kvėpavimo, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Pneumonitas	Nežinomas	NA	NA
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažnas	25	0
	Viduriavimas		13	1
	Vėmimas	Dažnas	7	2
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Albuminurija ^l	Dažnas	2	1
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Labai dažnas	23	4
	Nuovargis		16	2
Tyrimai	Aspartataminotransferazės suaktyvėjimas	Labai dažnas	21	2
	Gama gliutamilttransferazės suaktyvėjimas		11	3
	Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas	Dažnas	5	2
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos ^k	Labai dažnas	21	3

NA = netaikoma

^a Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal *MedDRA*, o jų sunkumas nurodytas pagal *CTCAE* v4.03.

^b Apima pneumoniją ir *herpes simplex* pneumoniją.

^c Apima trombocitopeniją ir trombocitų kiekio sumažėjimą.

^d Apima limfopeniją ir limfocitų kiekio sumažėjimą.

^e Apima leukopeniją ir leukocitų kiekio sumažėjimą.

^f Apima neutropeniją ir neutrofilų kiekio sumažėjimą.

^g Remiantis akių tyrimu, apibūdinamas kaip ragenos epitelio pakitimai, pasireiškiantys su simptomais ar be jų.

^h Apima dvejinimąsi akyse, neryškų matymą, regos aštrumo sumažėjimą ir regos sutrikimą.

ⁱ Apima akių sausumą, akių diskomfortą ir akių niežulį.

^j Pageidautinas terminas – akies hipestezija.

^k Apima reiškinius, kurie, kaip nustatė tyrėjai, yra susiję su infuzija. Reakcijos į infuziją gali pasireikšti, bet neapsiribojant, karščiavimu, šaltkrėčiu, viduriavimu, pykinimu, astenija, hipertenzija, letargija ir tachikardija.

^l Nustatyta pacientams, dalyvavusiems BLENREP klinikinėje programoje, įskaitant tyrimą 205678. Dažnis apskaičiuotas atsižvelgiant į ekspoziciją per visą programą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Ragenos nepageidaujamos reakcijos

Ragenos nepageidaujamos reakcijos buvo įvertintos tyrimo 205678 saugumo populiacijoje (n = 218), į kurią įtraukti pacientai buvo gydyti 2,5 mg/kg doze (n = 95). Akių sutrikimai pasireiškė 74 % pacientų ir dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo keratopatija ar į mikrocistinius panašūs ragenos epitelio pokyčiai [nustatyti akių tyrimo metu, kai simptomai pasireiškė arba jų nepasireiškė] (71 %), neryškus matymas (25 %) ir sausų akių simptomai (15 %). Regos susilpnėjimas (regos aštrumas pagal Snellen buvo mažesnis kaip 20/50) geresnės būklės akimi buvo nustatytas 18 % pacientų, o sunkus regos nusilpimas (20/200 ar mažesnis) geriau matančia akimi buvo nustatytas 1 % belantamabu mafodotinu gydytų pacientų.

Laikotarpio, po kurio pasireiškė 2 ar didesnio laipsnio ragenos sutrikimas (geriausias koreguotas regos aštrumas ar keratopatija akių tyrimo duomenimis) mediana buvo 36 paros (kitimo sritis: 19-143 paros). Šių ragenos pokyčių išnykimo mediana buvo 91 para (kitimo sritis: 21-201 paros).

Dėl ragenos sutrikimų (keratopatijos) dozės vartojimas buvo atidėtas 47 % pacientų, o dozė sumažinta 27 % pacientų. Trys procentai pacientų nutraukė gydymą dėl akių reiškinių.

Su infuzija susijusios reakcijos

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant 2,5 mg/kg belantamabo mafodotino dozę, su infuzija susijusios reakcijos (SISR) pasireiškė 21 % dažnumu ir dauguma (90 %) jų pasireiškė per pirmąją infuziją. Buvo pranešta, kad dauguma pasireiškusių SISR buvo 1 laipsnio (6 %) ar 2 laipsnio (12 %), o 3 % pacientų pasireiškė 3 laipsnio SISR. Buvo pranešta, kad sunkias SISR patyrė 4 % pacientų, įskaitant karščiavimą ir letargijos simptomus. Laikotarpio, po kurio atsirado pirmosios SISR apraiškos, mediana – 1 para. Vienas pacientas (1 %), kuriam pirmosios ir antrosios infuzijų metu pasireiškė 3 laipsnio SISR, gydymą dėl SISR nutraukė. Apie 4 ar 5 laipsnio SISR nepranešta.

Trombocitopenija

Trombocitopenijos reiškiniai (trombocitopenija ir trombocitų kiekio sumažėjimas) pasireiškė 38 % 2,5 mg/kg belantamabo mafodotino doze gydytų pacientų. Antro (2) laipsnio trombocitopenijos reiškiniai pasireiškė 3 %, 3 laipsnio – 9 % ir 4 laipsnio – 13 % pacientų. Trečio (3) laipsnio kraujavimo reiškiniai pasireiškė 2 % pacientų, o apie 4 ar 5 laipsnio reiškinius nepranešta.

Infekcinės ligos

Viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos belantamabo mafodotino klinikinės programos metu buvo diagnozuotos dažnai, dažniausiai jos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo (nuo 1 iki 3 laipsnio) ir pasireiškė 9 % 2,5 mg/kg belantamabo mafodotino doze gydytų pacientų. Apie sunkias nepageidaujamas reakcijas viršutinių kvėpavimo takų infekcines ligas nepranešta.

Pneumonija yra infekcinė liga, apie kurią buvo pranešta dažniausiai – ja susirgo 11 % 2,5 mg/kg belantamabo mafodotino doze gydytų pacientų. Be to, pneumonija buvo dažniausia sunki nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė 7 % pacientų. Mirtinos infekcinių ligų baigtys daugiausiai buvo dėl pneumonijos (1 %).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų nebuvo.

Specifinis priešnuodis, kurį būtų galima skirti belantamabo mafodotino perdozavimo atveju, nežinomas. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, ar neatsiranda kokių nors nepageidaujamo poveikio požymių ar simptomų, ir nedelsiant pradėti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų konjugatai. ATC kodas – L01FX15.

Veikimo mechanizmas

Belantamabas mafodotinas yra humanizuotas IgG1κ monokloninis antikūnas, konjugacijos būdu sujungtas su citotoksišku vaistu maleimidokaproilo monometilo auristatinu F (mcMMAF). Belantamabas mafodotinas prisijungia prie ląstelės paviršiuje esančių *BCMA* ir greitai internalizuojamas. Patekęs į naviko ląstelę, citotoksiškas vaistas atpalaiduojamas ir sutrikdo mikrotubulių tinklą, sustabdydamas ląstelių ciklą ir sukeldamas apoptozę. Antikūnas padidina imuninių efektorinių ląstelių pritraukimą ir aktyvavimą, o sukeldamas nuo antikūno priklausomą citotoksiškumą ir fagocitozę, naikina navikines ląsteles. Belantamabui mafodotinui sužadinus apoptozę, atsiranda imunogeniškų ląstelių žūties žymenų, kurie gali prisidėti prie adaptacinio imuninio atsako į navikines ląsteles.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Remiantis ekspozicijos poveikio QTc intervalui analize, kas 3 savaites vartota rekomenduojama 2,5 mg/kg belantamabo mafodotino dozė nesukėlė reikšmingo QTc intervalo pailgėjimo (daugiau kaip 10 ms).

Imunogeniškas

Remiantis klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugine mieloma sergantys pacientai, duomenimis, mažiau kaip 1 % pacientų (2 iš 274) po belantamabo mafodotino pavartojimo buvo aptikti antikūnai prieš belantamabą mafodotiną. Vienam iš dviejų pacientų buvo aptikti neutralizuojantieji antikūnai prieš belantamabą mafodotiną.

Klinikinis veiksmingumas

Tyrimas 205678 – tai atviru būdu keliuose centruose atliktas dviejų šakų II fazės tyrimas, kurio metu buvo tirta monoterapija belantamabu mafodotinu daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis po pirmesnio gydymo ne mažiau kaip 3 būdais ir atsparumas imunomoduliatoriui, proteosomos inhibitoriui ir antikūnui prieš CD38, vartojant vienus ar derinius. Pacientai buvo įtraukti, jei jiems buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės arba jie buvo laikomi netinkamais persodinimui ir sirgo pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus išmatuojama liga.

Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta kas 3 savaites į veną suleisti 2,5 mg/kg (N = 97) arba 3,4 mg/kg (N = 99) belantamabo mafodotino dozes tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 4 lentelę).

Toliau pateikti duomenys yra grupės, kurioje buvo vartota 2,5 mg/kg dozė (rekomenduojama gydymo dozė, remiantis bendru naudos ir rizikos įvertinimu) (žr. 4.2 skyrių).

4 lentelė. Pradiniai demografiniai ir ligos duomenys

Pradinės savybės		2,5 mg/kg (N = 97)
Amžius	Mediana (kitimo sritis) Tarpkvartilinis diapazonas	65,0 (39-85) 60-70
Lytis	Vyriška Moteriška	51 (53 %) 46 (47 %)
ECOG būklė pradedant tyrimą	0/1 2	33%, 50 %, 17 %
Stadija pagal tarptautinę klasifikavimo sistemą (ISS) atrankos metu	II III	33 (34 %) 42 (43 %)
Citogenetinė rizika	Didelė rizika *	26 (27 %)
Pirmesnių gydymo būdų skaičius	Mediana Kitimo sritis	7 (3-21)
Ekspozicijos trukmė	Mediana Kitimo sritis	9 savaitės (2-75)
Gydymo ciklai	Mediana Kitimo sritis	3 (1-17)

ECOG = Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) paciento bendros būklės vertinimo skalė

ISS = Tarptautinė klasifikavimo sistema (angl. *International Staging System*)

* Didelės rizikos citogenetiniai veiksniai [teigiami t (4;14), t (14;16), ir 17p13del testų rodmenys]

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo nepriklausomų ekspertų komiteto (NEK) pagal IMWG vieningus dauginės mielomos atsako kriterijus įvertintas bendrojo atsako dažnis. Tyrimo 205678 rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. BLENREP veiksmingumas pacientams, kuriems diagnozuota dauginė mieloma, 205678 tyrimo duomenimis

Klinikinis atsakas	2,5 mg/kg (N = 97)
Bendras atsako dažnis (BAD), % (97,5 % PI)	32 % (22, 44)
Griežtai visiškas atsakas (gVA), n (%)	2 (2 %)
Visiškas atsakas (VA), n (%)	5 (5 %)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA), n (%)	11 (11 %)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	13 (13 %)
Klinikinės naudos dažnis *, % (95 % PI)	36 % (26,6, 46,5)
Atsako trukmės mediana mėnesiais (95 % PI)	11 (nuo 4,2 iki nepasiekto)
Atsako išsilaikymo 12-ą mėnesį tikimybė (95 % PI)	0,50 (0,29, 0,68)
Laikotarpio iki atsako atsiradimo mediana mėnesiais (95 % PI)	1,5 (1,0, 2,1)
Laikotarpio iki geriausio atsako atsiradimo mediana mėnesiais (95 % PI)	2,2 (1,5, 3,6)
Bendrojo išgyvenimo (BI) mediana mėnesiais (95 % PI)	13,7 (nuo 9,9 iki nepasiekto)
Išgyvenimo 12-ą mėnesį tikimybė (95 % PI)	0,57 (0,46, 0,66)

*Klinikinės naudos dažnis: gVA + VA + VGPR + DA + minimalus atsakas

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti BLENREP tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginės mielomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Didžiausia belantamabo mafodotino koncentracija išmatuota infuzijos pabaigoje arba netrukus po infuzijos užbaigimo, o didžiausia cys-mcMMAF koncentracija išmatuota praėjus maždaug 24 valandoms po dozės suleidimo. Belantamabo mafodotino C_{max} ir $AUC_{(0-tau)}$ koncentracijų geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 43 mikrogramai/ml ir 4 666 mikrogramai•val./ml. Cys-mcMMAF C_{max} ir $AUC_{(0-168h)}$ koncentracijų geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 0,90 ng/ml ir 84 ng•val./ml.

Pasiskirstymas

Belantamabo mafodotino vidutinis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 10,8 l.

Biotransformacija

Tikėtina, kad belantamabo mafodotino monokloninio antikūno dalis proteolizės būdu bus suardoma į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis, veikiant visur esančių proteolizinių fermentų. Cys-mcMMAF

pasižymėjo ribotu klirensu dėl metabolizmo, atliekant žmogaus kepenų S9 frakcijos inkubacinius tyrimus.

Vaistų sąveika

Tyrimai *in vitro* parodė, kad cys-mcMMAF yra organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptide, OATP*) *OATP1B1* ir *OATP1B3*, su atsparumu įvairiems vaistams susijusio baltymo (angl. *multidrug resistance-associated protein, MRP*) *MRP1*, *MRP2*, *MRP3* ir tulžies druskų šalinimo iš ląstelės siurblio (angl. *bile salt export pump, BSEP*) substratas ir gali būti P-glikoproteino (P-gp) substratas.

Eliminacija

Nustatyta, kad belantamabo mafodotino klirensas iš plazmos yra lėtas (0,92 l per parą), o galutinės fazės eliminacijos pusinis periodas – 12 parų. Bėgant laikui, klirensas sumažėjo 28 % (iki 0,67 l per parą), o eliminacijos pusinis periodas buvo 14 parų. Cys-mcMMAF koncentracijos prieš suleidžiant kiekvieną dozę paprastai buvo žemiau kiekybinio įvertinimo ribos (0,05 ng/ml).

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, maždaug 83 % radioaktyvios cys-mcMMAF dozės pašalinoma su išmatomis. Mažas kiekis (maždaug 13 %) buvo pašalintas su šlapimu. Žmogaus šlapime buvo aptikta nepakitęs cys-mcMMAF, o kitų su MMAF susijusių metabolitų neaptikta.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Belantamabo mafodotino farmakokinetikai būdinga priklausomybė nuo dozės rekomenduojamų dozių ribose ir, laikui bėgant, mažėjantis klirensas.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Oficialių tyrimų su senyvais pacientais neatlikta. Amžius nebuvo reikšmingas kovariantinis veiksnys populiacijos farmakokinetikos analizėse.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Inkstų funkcija nebuvo reikšmingas kovariantinis veiksnys populiacijos farmakokinetikos analizėse, į kurias buvo įtraukti pacientai, kurių inkstų funkcija normali, arba pacientai, kuriems buvo diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Kepenų funkcija nebuvo reikšmingas kovariantinis veiksnys populiacijos farmakokinetikos analizėse, į kurias buvo įtraukti pacientai, kurių kepenų funkcija normali, arba pacientai, kuriems buvo diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas.

Kūno masė

Kūno masė buvo reikšmingas kovariantinis veiksnys populiacijos farmakokinetikos analizėse. Prognozuojama, kad belantamabo mafodotino C_{1au} turi būti +10 %, kai kūno masė yra 100 kg (+20 %, kai kūno masė yra 130 kg) ir -10 %, kai kūno masė yra 55 kg (-20 %, kai kūno masė yra 40 kg), palyginti su įprastos masės (75 kg) pacientais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinio poveikio ir (arba) farmakologinio poveikio tyrimai su gyvūnais

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, pagrindiniai nepageidaujami radiniai (tiesiogiai susiję su belantamabu mafodotinu) žiurkėms ir beždžionėms, esant 1,2 karto ir didesnei už rekomenduojamą klinikinę 2,5 mg/kg dozę ekspozicijai, buvo kepenų fermentų suaktyvėjimas, kuris kartais buvo susijęs su kepenų ląstelių nekroze, vartojant atitinkamai 10 mg/kg ar didesnes ir 3 mg/kg ar didesnes dozes, ir makrofagų padaugėjimas alveolėse, susijęs su eozinofiline medžiaga plaučiuose, vartojant 3 mg/kg ar didesnes dozes (tik žiurkėms). Dauguma radinių gyvūnams buvo susiję su konjugato sudėtyje esančia citotoksiška medžiaga, o histopatologiniai pokyčiai, stebėti sėklidėse ir plaučiuose, buvo negrįžtami žiurkių organizme.

Buvo pastebėta pavienių žiurkių ir triušių ragenos epitelio ląstelių nekrozė ir (arba) ragenos epitelio ląstelių mitozų padaugėjimas. Buvo pastebėtas triušių ragenos stromos uždegimas, koreliuojantis su paviršiniu drumstumu ir vaskuliarizacija. Belantamabas mafodotinas buvo pasisavinamas į ląsteles visame organizme mechanizmu, nesusijusiu su *BCMA* receptoriaus ekspresija ląstelės membranoje.

Kancerogeneizė ir mutageneizė

Belantamabas mafodotinas sukėlė genotoksinį poveikį žmogaus limfocitų atrankos tyrimuose *in vitro* – tai atitinka farmakologinį poveikį, kurį daro cys-mcMMAF, sukeldamas mikrotubulių pažeidimą ir tokiu būdu nulemdamas aneuploidiją.

Kancerogeninio belantamabo mafodotino poveikio tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų su gyvūnais galimam belantamabo mafodotino poveikiui reprodukcijai ir vystymuisi nustatyti neatlikta. Veikimo mechanizmas yra naikinti greitai besidalijančias ląsteles, o tai gali paveikti besivystantį embrioną, kurio ląstelės greitai dalijasi. Be to, gali atsirasti paveldimų pokyčių dėl moterų lytinių ląstelių aneuploidijos.

Pastebėtas poveikis gyvūnų patinų ir patelių lytiniams organams skiriant 10 mg/kg ar didesnes dozes, kurias vartojant, ekspozicija būna maždaug 4 kartus didesnė nei vartojant klinikinę dozę. Dozuojant kas 3 savaites, žiurkių kiaušidėse buvo pastebėti liuteinizuojantys neovuliaciniai folikulai. Radiniai žiurkių patinų lytiniuose organuose, kurie buvo nepageidaujami ir progresavo vartojant kartotines dozes: žymi sėklinių kanalėlių degeneracija ar atrofija, kurios nutraukus gydymą, dažniausiai buvo negrįžtamos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Citrinų rūgštis
Trehalozė dihidratas
Dinatrio edetatas
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Paruoštas tirpalas

Paruoštą tirpalą galima laikyti ne ilgiau kaip 4 valandas kambario temperatūroje (20 °C-25 °C) arba laikyti ne ilgiau kaip 4 valandas šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinių preparatų reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nevartojamas, praskiestą tirpalą iki vartojimo galima laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Negalima užšaldyti. Šaldytuve laikytam tirpalui prieš vartojimą reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

Praskiestą infuzinį tirpalą galima ne ilgiau kaip 4 valandas (įskaitant infuzijos laiką) laikyti kambario temperatūroje (20 °C-25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas, sandariai uždarytas bromobutilo gumos kamščiu ir išoriniu aliuminio sandarikliu su nuimamu plastiko dangteliu. Flakone yra 100 mg miltelių.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Infuzinio tirpalo paruošimas

BLNREP yra citotoksiškas priešvėžinis vaistinis preparatas. Turi būti laikomasi tinkamų darbo su vaistiniu preparatu procedūrų. Tirpinant miltelius ir skiedžiant, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

Rekomenduojama BLNREP dozė yra 2,5 mg/kg, kas 3 savaites suleidžiama infuzijos į veną būdu.

Vaistinio preparato dozę (mg), reikiamą bendrą tirpalo tūrį (ml) ir reikiamą flakonų skaičių reikia apskaičiuoti, atsižvelgiant į esamą paciento kūno masę (kg).

Miltelių tirpinimas

1. Išimti BLNREP flakoną (flakonus) iš šaldytuvo ir palaikyti maždaug 10 minučių, kol sušils iki kambario temperatūros.
2. Kiekviename flakone esančius miltelius ištirpinti 2 ml injekcinio vandens, kad gautas tirpalas būtų 50 mg/ml koncentracijos. Švelniai pasukti flakoną, kad lengviau ištirptų. Negalima purtyti.
3. Apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar arba opalinis, bespalvis arba nuo gelsvos ar rudos spalvos. Pastebėjus kitokių pašalinių dalelių nei skaidrios iki baltų baltymingos dalelės, paruoštą buteliuką reikia išmesti.

Skiedimo instrukcijos vartojimui į veną

1. Ištraukti iš kiekvieno flakono reikiamą tirpalo kiekį, atitinkantį apskaičiuotąją dozę.
2. Reikiamą BLENREP kiekį suleisti į infuzijų maišelį, kuriame yra 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Praskiestą tirpalą sumaišyti, švelniai apverčiant maišelį. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turėtų būti nuo 0,2 mg/ml iki 2 mg/ml. **NEGALIMA KRATYTI.**
3. Visą flakone likusį paruoštą BLENREP tirpalą reikia išmesti.

Jeigu praskiestas tirpalas nevartojamas iš karto, iki vartojimo ne ilgiau kaip 24 valandas jį galima laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Šaldytuve laikytam praskiestam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Praskiestą tirpalą laikyti kambario temperatūroje (20 °C-25 °C) galima ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant infuzijos laiką).

Vartojimo instrukcijos

1. Praskiestą tirpalą reikia suleisti infuzijos į veną būdu ne greičiau kaip per 30 minučių, naudojant infuzijos rinkinį, pagamintą iš polivinilchlorido arba poliolefino.
2. Praskiesto tirpalo nebūtina filtruoti. Vis dėlto, jeigu praskiestas tirpalas yra filtruojamas, rekomenduojama naudoti iš polietersulfono (PES) pagamintus filtrus.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1474/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugpjūčio 25 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. birželio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Sigma-Aldrich Manufacturing LLC
3300 South Second Street,
St. Louis, MO 63118
JAV

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torrile, Parma 43056,
Italija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, išsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Edukacinė programa skirta padėti hematologams ar onkologams, akių priežiūros specialistams ir pacientams suprasti ragenos pažaidos riziką, susijusią su belantamabo mafodotino vartojimu, kad būtų galima greitai nustatyti ir valdyti ragenos apžiūros išvadas ir (arba) regos pokyčius, atsižvelgiant į vaistinio preparato skyrimo informaciją.

Prieš pateikiant BLENREP (belantamabas mafodotinas) į kiekvienos Valstybės narės rinką, registruotojas turi susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl edukacinės medžiagos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje Valstybėje narėje, kurios rinkoje bus prekiaujama BLENREP, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai ar jų globėjai, kurie, kaip tikimasi, skirs, išduos ir įsigis BLENREP (belantamabą mafodotiną), turėtų prieigą prie šios edukacinės medžiagos arba gautų šią edukacinę medžiagą, kuri bus platinama per profesines organizacijas. Edukacinę medžiagą sudaro toliau išvardytos priemonės.

- Edukacinė medžiaga sveikatos priežiūros specialistams (įskaitant hematologus, onkologus, akių priežiūros specialistus):
 - ragenos nepageidaujamų reakcijų vadovai;
 - akių priežiūros patikros lapas.
- Edukacinė medžiaga pacientui:
 - ragenos nepageidaujamų reakcijų vadovai;
 - kišeninio formato paciento ir vaistinės akių lašų kortelės.
- Preparato charakteristikų santrauka (PCS) ir pakuotės lapelis (PL).

Pagrindiniai elementai, kuriuos reikia įtraukti

Ragenos nepageidaujamų reakcijų vadovai sveikatos priežiūros specialistams

Ragenos nepageidaujamų reakcijų vadove sveikatos priežiūros specialistams turi būti toliau nurodyta pagrindinė informacija.

Svarbi saugumo problema, susijusi su keratopatija arba į mikrocistinius panašiais ragenos epitelio pokyčiais.

- Informacija pacientams, kad gydymo metu gali atsirasti ragenos nepageidaujamų reakcijų.
- Pacientai, kuriems pirmiau buvo pasireiškęs akių sausumas, turi didesnę polinkį ragenos epitelio pokyčiams atsirasti.

Išsami informacija apie tai, kaip skiriant papildomas rizikos mažinimo priemones ir tinkamai stebint, galima iki minimumo sumažinti saugumo problemą.

- Oftalmologinis ištyrimas, įskaitant regos aštrumo įvertinimą ir tyrimą plyšine lempa, turi būti atliekamas prieš pradedant gydymą, prieš kitus 3 gydymo ciklus ir gydymo metu atsiradus klinikinių indikacijų.
- Pacientams, kuriems diagnozuojama keratopatija, pasireišianti su regos aštrumo pokyčiais ar be jų, atsižvelgiant į pokyčių sunkumą, gali tekti keisti dozę (atidėti vartojimą ir [arba] mažinti dozę) arba gydymą nutraukti.
- Pabrėžti poreikį perskaityti PCS.

Pagrindinė informacija, kurią reikia perduoti konsultuojant pacientą.

- Pacientams reikia patarti gydymo metu ne mažiau kaip 4 kartus per parą vartoti dirbtines ašaras be konservantų.
- Pacientai turėtų vengti naudoti kontaktinius lęšius iki gydymo pabaigos.
- Pasireiškus ragenos nepageidaujamai reakcijai, pacientus turi konsultuoti jų hematologas ar onkologas.
- Pacientus, kurie pranešė apie ragenos sutrikimo simptomus, turi konsultuoti akių priežiūros specialistas.
- Reikia patarti pacientams būti atsargiems vairuojant ar valdant mechanizmus.

Sveikatos priežiūros specialistų mokymų medžiaga

Akies anatomija ir fiziologija

- Pateikiami ir peržiūrimi akies vaizdai.
- Keratopatija diagnozuojama, remiantis tyrimo išvadomis ir baigtimis, apie kurias praneša pacientas.

Akies tyrimo aprašymas

- Tiriant plyšine lempa, gaunama išsami informacija apie akies anatomines struktūras. Tai gali padėti pastebėti daugybę būklių, įskaitant keratopatiją ar į mikrocistinius panašius ragenos epitelio pokyčius (kuriuos parodo akių tyrimas).
- Regos aštrumo (regos sistemos gebėjimo išvelgti smulkius skirtumus regimojoje aplinkoje) apibūdinimas.
- Geriausias koreguotas regos aštrumas (GKRA, angl. *best corrected visual acuity, BCVA*) – tai regos aštrumas, pasiekiamas koreguojant (pvz., akiniais), išmatuojamas, naudojant standartinę Snellen regos aštrumo skalę, žiūrint viena ir abiem akimis.
- Regėjimo aštrumo balų suvestinė (20/20, palyginti su < 20/20) ir kaip galima koreguoti ir valdyti mažesnę už 20/20 balą pacientams.

Akių priežiūros patikros lapas

- Jame pateikiama svarbi su ragenos nepageidaujamomis reakcijomis, kurios siejamos su belantamabu mafodotinu, susijusi informacija, nepageidaujamų reiškinių valdymas ir instrukcijos, siekiant palengvinti vaistinių preparatų skiriančių gydytojų ir akių priežiūros specialistų bendravimą su pacientais.

Ragenos nepageidaujamų reakcijų vadovai pacientams

Ragenos nepageidaujamų reakcijų vadove pacientams turi būti toliau išvardyta pagrindinė informacija.

- Gydomo metu gali pasireikšti ragenos nepageidaujamos reakcijos. Pacientai, kuriems pirmiau buvo pasireiškęs akių sausumas, turi didesnę polinkį ragenos epitelio pokyčiams atsirasti.
- Prieš pradėdant gydymą, prieš kitus 3 gydymo ciklus ir gydymo metu, jeigu atsiranda klinikinių indikacijų, reikia atlikti oftalmologinius tyrimus, įskaitant regos aštrumo įvertinimą ir ištyrimą plyšine lempa.
- Pacientams, kuriems diagnozuojama keratopatija, pasireiškianti su regos aštrumo pokyčiais ar be jų, gali prireikti dozės keitimo (pavėlinti vartojimą ir [arba] sumažinti dozę) arba nutraukti gydymą, atsižvelgiant į nustatytų pokyčių sunkumą.
- Pasakyti savo hematologui ar onkologui apie bet kokias regos ar akių problemas, buvusias praeity.
- Perskaityti PL.

Keratopatijos požymių ir simptomų aprašymas

- Jeigu vartojant belantamabą mafodotiną sutrinka rega, reikia kreiptis į savo hematologą ar onkologą. Simptomai, kurie gali pasireikšti, yra:
 - akių paraudimas, sausumas, niežėjimas, deginimo pojūtis arba smėlio ar žvyro pojūtis akyse;
 - jautrumas šviesai;
 - neryškus matymas;
 - skausmas akyse;
 - pernelyg didelis ašarojimas.
- Jeigu pradėjus gydymą atsiranda regėjimo ar akių pokyčių (pokyčių pagerėjimas, išsilaikymas arba pasunkėjimas po paskutiniojo apsilankymo), reikia kreiptis į savo hematologą ar

onkologą.

- Sveikatos priežiūros specialistas paprašys Jūsų gydymo metu vartoti akių lašus, vadinamus dirbtinėmis ašaromis be konservantų. Vartokite juos, kaip nurodyta.

Kišeninio formato paciento akių lašų kortelė

- Kišeninio formato paciento kortelėje nurodoma, kad pacientas yra gydomas belantamabu mafodotinu, ir jo hematologo ar onkologo ir akių priežiūros specialisto kontaktinė informacija.
- Pateikti sveikatos priežiūros specialistui per stebėjimo apsilankymus.

Kišeninio formato vaistinės akių lašų kortelė

- Pacientai turi pateikti kišeninio formato vaistinės kortelę vaistininkui, kad jis išduotų akių lašus, vadinamus dirbtinėmis ašaromis be konservantų, kaip paskirta.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti BLENREP veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia ar atsparia dauginė mieloma, kuriems buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip keturiais pirmesniais gydymo būdais ir kuriems liga yra atspari bent vienam proteosomos inhibitoriui, vienam imunomoduliatoriui ir monokloniniam antikūnui prieš CD38, ir buvo nustatytas ligos progresavimas skiriant paskutinįją terapiją, registruotojas turi pateikti DREAMM-2 (205678) tyrimo duomenis, kuriame tiriamas belantamabo mafodotino veiksmingumas gydant pacientus, kuriems diagnozuota dauginė mieloma ir kurie buvo gydyti 3 ar daugiau pirmesnių eilių vaistiniais preparatais, bet pasireiškė atsparumas proteosomos inhibitoriui ir imunomoduliatoriui bei buvo neveiksmingi antikūnai prieš CD38.	2023 m. vasario mėn.
Siekiant patvirtinti BLENREP veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems dauginė mieloma, kuriems buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip keturiais pirmesniais gydymo būdais ir kurių liga yra atspari bent vienam proteosomos inhibitoriui, vienam imunomoduliatoriui ir monokloniniam antikūnui prieš CD38, ir buvo nustatytas ligos progresavimas skiriant paskutinįją terapiją, registruotojas turi pateikti DREAMM-3 (207495) tyrimo duomenis, kurio metu gydymo belantamabu mafodotinu veiksmingumas yra palyginamas su gydymu pomalidomidu, vartojamu kartu su maža deksametazono doze (pom/dex) pacientams, kuriems pasireiškė dauginės mielomos atkrytis ar atsparumas.	2024 m. liepos mėn.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BLNREP 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
belantamabas mafodotinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg belantamabo mafodotino (ištirpinus miltelius, 50 mg/ml)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Be to, sudėtyje yra: natrio citrato, citrinų rūgšties, trehalozės dihidrato, dinatrio edetato, polisorbato 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną infuzijos būdu.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

Norėdami atidaryti, paspauskite čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiskas: elgtis atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Airija.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1474/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

BLNREP 100 mg milteliai koncentratui
belantamabas mafodotinas
i.v.
Citotoksiškas

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

100 mg

6. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

BLNREP 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui belantamabas mafodotinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra BLNREP ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant BLNREP
3. Kaip skiriamas BLNREP
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti BLNREP
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra BLNREP ir kam jis vartojamas

BLNREP sudėtyje yra veikliosios medžiagos **belantamabo mafodotino** – tai yra *monokloninis antikūnas*, sujungtas su priešvėžine medžiaga, kuri naikina dauginės mielomos ląsteles. Monokloniniai antikūnai yra baltymai, kurie atpažįsta organizme dauginės mielomos vėžio ląsteles ir prie jų prisijungia.

Prisijungus prie vėžio ląstelės, išsiskiria priešvėžinė medžiaga, kuri naikina vėžio ląsteles.

BLNREP vartojamas suaugusiems pacientams, kurie serga kaulų čiulpų vėžiu, vadinamu daugine mieloma, gydyti.

2. Kas žinotina prieš skiriant BLNREP

BLNREP vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija belantamabui mafodotinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- ➔ **Pašitarkite su gydytoju**, jei manote, kad tai tinka Jums.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Akių problemos

BLNREP gali sukelti akių sausumą, neryškų matymą ir kitus akių sutrikimus.

Prieš pradėdami gydymą BLNREP ir prieš kitų trijų dozių vartojimą, turite pasitikrinti pas akių ligų specialistą. Gydantis BLNREP, Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti daugiau akių tyrimų. Net jeigu Jums atrodo, kad matote gerai, svarbu tikrintis akis gydymo BLNREP metu, nes kai kurie pokyčiai gali pasireikšti be simptomų ir juos galima pastebėti tik tiriant akis.

➔ Gydymo metu **negalima naudoti kontaktinių lęšių**.

Gydytojas nurodys Jums gydymo metu ne mažiau kaip 4 kartus per parą vartoti akių lašus, vadinamus dirbtinėmis ašaromis be konservantų, akims sudrėkinti ir sutepti. Turite lašinti juos taip, kaip nurodyta.

Jeigu pastebėtumėte regos pokyčių,

➔ Jeigu neryškiai matote ar kilo kitų akių problemų, **kreipkitės į savo gydytoją.**

Nenormalūs kraujosruvos ir kraujavimas

BLNREP gali mažinti kraujo ląstelių, vadinamų *trombocitais*, kurie padeda kraujui krešėti, kiekį.

Simptomai, kuriais pasireiškia *trombocitų* kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*), yra:

- nenormalios kraujosruvos po oda,
- ilgiau trunkantis kraujavimas nei būdavo įprastai po kraujo mėginio paėmimo,
- kraujavimas iš nosies ar dantenų arba dar sunkesnis kraujavimas.

Jūsų gydytojas paprašys, kad atliktumėte kraujo tyrimą prieš pradėdami gydymą ir reguliariai gydymo BLNREP metu, kad sužinotų, ar trombocitų kiekis yra normalus.

➔ Jeigu nenormaliai kraujuojate, atsiranda nenormalių kraujosruvų arba kitų simptomų, dėl kurių nerimaujate, **pasakykite savo gydytojui.**

Su infuzija susijusios reakcijos

BLNREP suleidžiamas į veną lašinės infuzijos būdu (*infuzija*). Kai kuriems žmonėms leidžiant infuzijas pasireiškia *su infuzija susijusios reakcijos*.

➔ Žr. 4 skyriuje skyrelį „Su infuzija susijusios reakcijos“.

Jeigu anksčiau buvo pasireiškusi reakcija į BLNREP ar kokio nors kito vaisto infuziją:

➔ **pasakykite gydytojui ar slaugytojui** prieš leidžiant kitą infuziją.

Plaučių sutrikimai (pneumonitas)

Kai kuriems BLNREP vartojantiems žmonėms pasireiškė sunkus ar gyvybei pavojingas plaučių uždegimas.

Galimi plaučių uždegimo simptomai yra:

- dusulys;
- krūtinės skausmas;
- kosulio atsiradimas arba pasunkėjimas.

Jeigu Jums atsirastų tokių simptomų, gydytojas gali nuspręsti pristabdyti arba nutraukti gydymą BLNREP.

➔ Jeigu Jums atsiranda kokių nors plaučių sutrikimų arba kokių nors su kvėpavimu susijusių simptomų, kurie Jums kelia nerimą, **pasakykite gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir BLNREP

➔ Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui.**

Nėštumas ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti,

➔ tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**.

Jeigu esate pastoti galinti moteris:

- gydytojas paprašys Jūsų atlikti nėštumo testą prieš pradedant gydymą BLENREP;
- turite naudoti veiksmingą **kontracepcijos metodą** gydymo metu ir 4 mėnesius po paskutiniosios BLENREP dozės suleidimo.

Šiuo vaistu gydomoms moterims, norinčioms susilaukti vaikų, rekomenduojama pasikonsultuoti dėl vaisingumo ir apsvarstyti kiaušialąsčių ar embrionų užšaldymo prieš gydymą galimybes.

Jeigu esate vyras, galintis susilaukti vaikų:

- turite naudoti veiksmingą **kontracepcijos metodą** gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios BLENREP dozės suleidimo.

Šiuo vaistu gydomiems vyrams rekomenduojama prieš gydymą užšaldyti ir saugoti spermos mėginius.

Žindymo laikotarpis

Gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutiniosios BLENREP dozės suleidimo negalima žindyti. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Pasitarkite apie tai su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

BLENREP gali sutrikdyti regėjimą, o tai gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

➔ **Vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima**, nebent esate įsitikinę, kad Jūsų rega nesutrikusi. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

BLENREP sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas BLENREP

Tikslią BLENREP dozę nustatys gydytojas. Dozė apskaičiuojama pagal kūno masę.

Rekomenduojama dozė yra 2,5 mg BLENREP kilogramui Jūsų kūno masės. Šią dozę Jums lašinės infuzijos į veną būdu (*infuzija į veną*) kas tris savaites suleis gydytojas arba slaugytojas.

Prieš infuziją turite į akis įsilašinti akis sutepančių ar drėkinančių akių lašų (dirbtinių ašarų be konservantų). Gydymo BLENREP metu turite vartoti akių lašus ne rečiau kaip 4 kartus per parą.

Ką daryti Jums skyrus per didelę BLENREP dozę

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas. Mažai tikėtino per didelės dozės skyrimo (perdozavimo) atveju gydytojas patikrins, ar nėra šalutinio poveikio.

Ką daryti praleidus BLENREP dozę?

Labai svarbu atvykti į visus paskirtus apsilankymus, siekiant užtikrinti, kad Jūsų gydymas būtų veiksmingas. Jeigu apsilankymą praleidote, kiek galima greičiau suderinkite kitą.

➔ Kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją ar ligoninę, kad Jūsų apsilankymai būtų perplanuoti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su infuzija susijusios reakcijos

Kai kuriems žmonėms leidžiant infuziją, gali pasireikšti į alergines panašios reakcijos. Jos dažniausiai pasireiškia per kelias minutes ar valandas, bet ne vėliau kaip per 24 valandas po infuzijos.

Simptomai gali būti:

- karščio pylimas;
- šaltkrėtis;
- karščiavimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- dažnas širdies plakimas;
- kraujospūdžio sumažėjimas.

➔ Jeigu galvojate, kad Jums pasireiškė tokia reakcija, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jeigu pastebėjote kurį nors toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Akių sutrikimai, įskaitant akies ragenos sutrikimą (*keratopatiją*), neryškų matymą ir akių sausumą.
➔ **Žr. informaciją** šio pakuotės lapelio 2 skyriuje skyrelyje „Akių problemos“.
- Mažas tam tikro tipo kraujo ląstelių, vadinamų *(trombocitais)*, kurie padeda kraujui krešėti, kiekis (*trombocitopenija*). Dėl to gali atsirasti nenormalių kraujosruvų ir pasireikšti nenormalus kraujavimas.
➔ **Žr. informaciją** šio pakuotės lapelio 2 skyriuje skyrelyje „Nenormalūs kraujosruvos ir kraujavimas“.
- plaučių infekcinė liga (*pneumonija*);
- karščiavimas;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių (*eritrocitų*), kurios perneša deguonį, kiekis kraujyje (*anemija*). Dėl to gali pasireikšti silpnumas ir nuovargis;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių (*leukocitų*) kiekis kraujyje (*limfopenija, leukopenija, neutropenija*);
- nenormalus fermentų (*aspartataminotransferazės, gama gliutamiltransferazės*) aktyvumas kraujyje, kuris rodo kepenų sutrikimus;
- pykinimas;
- nuovargio jutimas (*nuovargis*);
- viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- peršalimas ar panašūs simptomai, pavyzdžiui: kosulys, skystos išskyros iš nosies ar gerklės skausmas;
- vėmimas;
- nenormalus kreatinfosfokinazės aktyvumas;
- padidėjęs jautrumas šviesai (*fotofobija*);
- akies dirginimas;
- putotas, putojantis arba burbulų pilnas šlapimas. Tai rodo, kad šlapime yra didelė baltymo koncentracija (*albuminurija*).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 asmenų):

- akies opos, kurios gali pasireikšti su infekcija (*opinis ir infekcinis keratitas*).

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- plaučių uždegimas (*pneumonitas*);
- akies ragenos jautrumo sumažėjimas (ragenos hipestezija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BLENREP

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

BLENREP sudėtis

Veiklioji medžiaga yra belantamabas mafodotinas. Viename flakone su milteliais yra 100 mg belantamabo mafodotino. Ištirpinus miltelius, viename tirpalo mililitre yra 50 mg belantamabo mafodotino.

Pagalbinės medžiagos yra: natrio citratas, citrinų rūgštis, trehalozė dihidratas, dinatrio edetatas ir polisorbatas 80 (žr. 2 skyriuje skyrelį „BLENREP sudėtyje yra natrio“).

BLENREP išvaizda ir kiekis pakuotėje

BLENREP tiekiamas baltų ar gelsvų miltelių pavidalu stiklo flakone su gumos kamščiu ir nuimamu plastiko dangteliu. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Airija

Gamintojas

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile, Parma 43056
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo ir tvarkymo, tirpinimo ir suleidimo veiksmas po veiksmo instrukcijos

Paciento dokumentuose reikia aiškiai įrašyti suleisto vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

Infuzinio tirpalo paruošimas

BLNREP yra citotoksiškas priešvėžinis vaistinis preparatas. Turi būti laikomasi tinkamų darbo su vaistiniu preparatu procedūrų. Tirpinant miltelius ir skiedžiant tirpalą, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

Rekomenduojama BLNREP dozė yra 2,5 mg/kg, kas 3 savaites suleidžiama infuzijos į veną būdu.

Apskaičiuokite dozę (mg), reikiamą bendrą tirpalo tūrį (ml) ir reikiamą flakonų skaičių, atsižvelgdami į esamą paciento kūno masę (kg).

Miltelių tirpinimas

1. Išimkite BLNREP flakoną (flakonus) iš šaldytuvo ir palaikyti maždaug 10 minučių, kol sušils iki kambario temperatūros.
2. Kiekviename flakone esančius miltelius ištirpinti 2 ml injekcinio vandens, kad gautas tirpalas būtų 50 mg/ml koncentracijos. Švelniai pasukiokite flakoną, kad lengviau ištirptų. Negalima purtyti.
3. Apžiūrėkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar opalinis, bespalvis arba nuo gelsvos ar rudos spalvos. Pastebėjus kitokių pašalinių dalelių nei skaidrios iki baltų baltymingos dalelių, paruoštą buteliuką reikia išmesti.

Skiedimo instrukcijos vartojimui į veną

1. Ištraukite iš kiekvieno flakono reikiamą tirpalo kiekį, atitinkantį apskaičiuotąją dozę.
2. Reikiamą BLNREP kiekį suleiskite į infuzijų maišelį, kuriame yra 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai apversdami maišelį. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turėtų būti nuo 0,2 mg/ml iki 2 mg/ml. **NEGALIMA PLAKTI.**
3. Išmeskite visą flakone likusį praskiesto BLNREP tirpalą.

Jeigu praskiestas tirpalas nevartojamas iš karto, iki vartojimo jį galima ne ilgiau kaip 24 valandas laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Šaldytuve laikytam praskiestam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Praskiestą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C-25 °C) ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant infuzijos laiką).

Vartojimo instrukcijos

1. Praskiestą tirpalą reikia suleisti infuzijos į veną būdu ne greičiau kaip per 30 minučių, naudojant infuzijos rinkinį, pagamintą iš polivinilchlorido arba poliolefino.
2. Praskiesto tirpalo nereikia filtruoti. Vis dėlto, jeigu praskiestas tirpalas yra filtruojamas, rekomenduojama naudoti iš polietersulfono (PES) pagamintus filtrus.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

IV PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)
SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) belantamabo mafodotino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis apie ragenos subbazalinio nervinio rezginio pokyčius ir sumažėjusį ragenos jautrumą, įskaitant akivaizdų ryšį laiko atžvilgiu ir priklausomybę nuo dozės, reakcijos išnykimą nutraukus vartojimą ir tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* pranešėjas mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp belantamabo mafodotino ir ragenos subbazalinio nervinio rezginio pokyčių bei sumažėjusio ragenos jautrumo galimybė. *PRAC* pranešėjas padarė išvadą, kad turi būti atlikti atitinkami vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra belantamabo mafodotino, informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl belantamabo mafodotino, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra belantamabo mafodotino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.