

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

Blenrep 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Blenrep 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Belantamabas mafodotinas yra antikūno ir vaisto konjugatas (angl. *antibody-drug conjugate, ADC*), kuriame, 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 belantamabas, konjugacijos būdu yra sujungtas su maleimidokaproilo monometilo auristatinu F (angl. *maleimidocaproyl monomethyl auristatin F, mcMMAF*).

Blenrep 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename miltelių flakone yra 70 mg belantamabo mafodotino.

Miltelius ištirpinus 1,4 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg belantamabo mafodotino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paruošto tirpalo flakone 1,4 ml ištraukiamo tirpalo yra 0,28 mg polisorbato 80.

Blenrep 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename miltelių flakone yra 100 mg belantamabo mafodotino.

Miltelius ištirpinus 2 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg belantamabo mafodotino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paruošto tirpalo flakone 2 ml ištraukiamo tirpalo yra 0,4 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Nuo baltos iki geltonos spalvos liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Blenrep skirtas gydyti suaugusius pacientus, kuriems yra diagnozuota atsinaujinusi arba atspari dauginė mieloma:

- kartu su bortezomibu ir deksametazonu pacientams, kurie buvo gydyti ne mažiau kaip vienu pirmesniu gydymo būdu; ir
- kartu su pomalidomidu ir deksametazonu pacientams, kurie buvo gydyti ne mažiau kaip vienu pirmesniu gydymo būdu, įskaitant gydymą lenalidomidu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Rekomenduojama palaikomoji priežiūra

Prieš suleidžiant kiekvieną iš pirmųjų 4 gydymo Blenrep dozių, oftalmologas turi ištirti pacientų akis (atlikti oftalmologinį tyrimą, įskaitant regos aštrumo tyrimą ir ištyrimą plyšine lempa), o vėliau – kai yra klinikinių indikacijų (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Gydymas Blenrep turi būti tęsiamas pagal rekomenduojamą planą tol, kol liga ima progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Blenrep vartojamas kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais (žr. 1 lentelę). Apie kitus vaistinius preparatus, kurie skiriami vartoti kartu su Blenrep, žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamose šiuo metu galiojančiose preparato charakteristikų santraukose.

1 lentelė. Rekomenduojamas Blenrep, skiriamo kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, pradinės dozės vartojimo planas

Gydymo vaistinių preparatų deriniu planas	Rekomenduojamas pradinės dozės vartojimo planas
Kartu su bortezomibu ir deksametazonu (BVD) ^a (ciklo trukmė = 3 savaitės)	2,5 mg/kg dozė kas 3 savaitės
Kartu su pomalidomidu ir deksametazonu (BPd) (ciklo trukmė = 4 savaitės)	1 ciklas: vieną kartą suleidžiama 2,5 mg/kg dozė. Pradedant nuo 2 ciklo: po 1,9 mg/kg kas 4 savaitės.

^a Bortezomibas ir deksametazonas vartojami pirmuosius 8 ciklus.

Blenrep dozę praleidus dėl kitokių nei nepageidaujamos reakcijos priežasčių, gydymą Blenrep rekomenduojama atnaujinti, prasidėjus kitam suplanuotam gydymo ciklui.

Blenrep dozę praleidus dėl nepageidaujamų reakcijų, gydymą Blenrep rekomenduojama atnaujinti, prasidėjus kitam suplanuotam gydymo ciklui po to, kai išnyksta nepageidaujama reakcija (žr. 3 lentelę).

Dozės keitimai

Siekiant užtikrinti saugumą ir toleravimą, beveik visiems pacientams reikia keisti dozę. Blenrep dozės sumažinimo lygiai nurodyti 2 lentelėje. Rekomenduojamas dozavimo keitimas, siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, pateiktas 3 lentelėje.

2 lentelė. Blenrep dozės sumažinimo planas

	Vartojimas kartu su borteozomibu ir deksametazonu	Vartojimas kartu su pomalidomidu ir deksametazonu
Rekomenduojamas pradinis dozavimo planas	2,5 mg/kg kas 3 savaites	2,5 mg/kg dozė vieną kartą pirmąjį (1) ciklą, po to, pradėdant nuo 2 ciklo, – po 1,9 mg/kg kas 4 savaites.
Dozės sumažinimo 1 lygis	1,9 mg/kg kas 3 savaites	Po 1,9 mg/kg kas 8 savaites.
Dozės sumažinimo 2 lygis	NA ^a	Po 1,4 mg/kg kas 8 savaites.

NA = neaktualu.

^a Nėra 2 dozės sumažinimo lygio.

Nepageidaujamos akių reakcijos

Akių reiškiniai buvo vertinami pagal oftalmologinio tyrimo duomenis, kurie apima ragenos tyrimo duomenis ir geriausiai pakoreguotą regos aštrumą (angl. *best corrected visual acuity, BCVA*). Paciento oftalmologinio tyrimo duomenis gydantysis gydytojas turi peržiūrėti prieš nustatydamas Blenrep dozę.

Ragenos tyrimo duomenys gali būti susiję arba nesusiję su *BCVA* pokyčiais. Nepageidaujamų akių reakcijų sunkumas apibrėžiamas pagal labiausiai paveiktą akį, nes abi akys gali būti paveiktos nevienodu laipsniu. Sprendžiant dėl dozės atidėjimo ir sumažinimo, svarbu, kad gydytojui atsižvelgtų ne tik į ragenos tyrimo duomenis, bet ir į regos aštrumo pokyčius bei nurodytus simptomus.

Jeigu dozė buvo sumažinta dėl nepageidaujamų akių reakcijų, dozės vėl padidinti negalima. Jeigu reikia, po su akimis nesusijusių nepageidaujamų reakcijų dozę galima vėl didinti, atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą.

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Rekomenduojamas dozės keitimas
Nepageidaujamos akių reakcijos ^b (žr. 4.4 skyrių)	Nesunkios (1 laipsnio) <i>Ragenos tyrimo (-ų) duomenys</i> Mažo intensyvumo paviršinė taškinė keratopatija, kuri sunkėja, palyginti su pradine, pasireiškiant ar nepasireiškiant simptomams. <i>BCVA pokytis</i> Pablogėjimas 1 eilute, palyginti su pradiniu, naudojant <i>Snellen</i> skalę regos aštrumui įvertinti.	Gydymą reikia tęsti tuo metu vartojama doze.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Rekomenduojamas dozės keitimas
	<p>Vidutinio sunkumo (2 laipsnis) <i>Ragenos tyrimo (-ų) duomenys</i> Vidutinio intensyvumo paviršinė taškinė keratopatija, į mikroskopines cistas panašios netolygios nuosėdos, periferinės poepitelinės drumstys arba naujos periferinės stromos drumstys.</p> <p><i>BCVA pokytis</i> Pablogėjimas 2 eilutėmis, palyginti su pradiniu (ir ne blogesnis kaip 20/200, naudojant <i>Snellen</i> skalę regos aštrumui įvertinti).</p> <p>Arba</p> <p>Sunkios (3 laipsnio) <i>Ragenos tyrimo (-ų) duomenys</i> Didelio intensyvumo paviršinė taškinė keratopatija, difuzinės į mikroskopines cistas panašios nuosėdos centrinėje ragenos dalyje, centrinės poepitelinės drumstys arba naujos centrinės stromos drumstys.</p> <p><i>BCVA pokytis</i> Pablogėjimas 3 ar daugiau eilučių (ir ne blogesnis kaip 20/200, naudojant <i>Snellen</i> skalę regos aštrumui įvertinti).</p>	<p>Gydymą sustabdyti iki tol, kol ir ragenos tyrimo duomenys, ir <i>BCVA</i> pagerės iki nesunkių reakcijų ar geresnio laipsnio. Atnaujinti gydymą mažesne 1 lygio doze, kaip nurodyta 2 lentelėje. Jeigu toksinis poveikis nustatomas prieš BPd 2 ciklo dozę, 2-ą ir vėlesnius ciklus Blenrep dozę reikia sumažinti ir skirti 1,9 mg/kg dozę kas 4 savaites.</p>
	<p>Ragenos epitelio defektas, pvz., ragenos opos, arba <i>BCVA</i> pokytis, blogesnis nei 20/200 (4 laipsnio) <i>Ragenos tyrimo (-ų) duomenys</i> Ragenos epitelio defektas, pvz., ragenos opos.^b</p>	<p>Sustabdykite gydymą, kol ir ragenos tyrimo duomenys, ir <i>BCVA</i> pagerės iki nesunkių reakcijų ar geresnio laipsnio. Jei reikia, atnaujinti gydymą mažesne 1 lygio BVD doze ir mažesne 2 lygio BPd doze, kaip nurodyta 2 lentelėje.</p> <p>Jei simptomai sunkėja ir nereaguoja į tinkamą gydymą, apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą visam laikui.</p>

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Rekomenduojamas dozės keitimas
	<i>BCVA pokytis</i> Pablogėjimas didesnis kaip 20/200, naudojant Snellen skalę regos aštrumui įvertinti.	
Trombocitopenija ^c (žr. 4.4 skyrių)	3 laipsnio	Nėra kraujavimo <ul style="list-style-type: none"> 2,5 mg/kg doze gydomų pacientų Blenrep dozę sumažinti iki 1,9 mg/kg. Jei reikia, skiriant BVd, galima apsvarstyti grįžimą prie ankstesnės dozės, kai trombocitopenija atsistato iki 2 ar geresnio laipsnio. Pacientams, kurie gydomi 1,9 mg/kg ar mažesne doze, tęsti gydymą tokia pat doze. Su kraujavimu <ul style="list-style-type: none"> Sustabdyti Blenrep vartojimą iki tol, kol trombocitopenija atsistato iki 2 ar geresnio laipsnio. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 2,5 mg/kg doze, atnaujinti Blenrep vartojimą, skiriant 1,9 mg/kg dozę. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 1,9 mg/kg ar mažesne doze, atnaujinti gydymą tokia pat doze. Apsvarstyti galimybę skirti papildomą palaikomąjį gydymą (pvz., trombocitų masės perpylimas), jei yra klinikinių indikacijų ir atsižvelgiant į vietinę praktiką.
	4 laipsnio	Dozės vartojimą atidėti. Apsvarstyti galimybę atnaujinti vartojimą, kai būklė pagerėja iki 3 ar geresnio laipsnio, ir tik tuo atveju, jei atnaujinant gydymą, nėra aktyvaus kraujavimo. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 2,5 mg/kg doze, atnaujinti Blenrep vartojimą, skiriant 1,9 mg/kg dozę. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 1,9 mg/kg ar mažesne doze, atnaujinti gydymą tokia pat doze.
Su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių)	2 laipsnio	Infuziją pertraukti ir skirti palaikomąjį gydymą. Kai tik simptomai sumažėja iki 1 ar mažesnio laipsnio, atnaujinti infuziją bent 50 % mažesniu greičiu ir galima apsvarstyti premedikaciją.
	3 laipsnio	Infuziją pertraukti ir skirti palaikomąjį gydymą. Reakcijai išnykus, atnaujinti dozavimą mažesniu infuzijos greičiu. Leidžiant vėlesnes infuzijas, reikia apsvarstyti galimybę skirti premedikaciją.
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Blenrep. <ul style="list-style-type: none"> Jei pasireiškia anafilaksinė arba gyvybei pavojinga reakcija į infuziją, infuziją nutraukti visam laikui ir skirti tinkamą skubiąją pagalbą.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas^a	Rekomenduojamas dozės keitimas
Pneumonitas (žr. 4.8 skyrių)	≥3 laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Blenrep.
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3 laipsnio	Susilaikyti nuo Blenrep vartojimo iki tol, kol būklė pagerėja iki 1 laipsnio ar geresnės. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 2,5 mg/kg doze, atnaujinti Blenrep vartojimą, skiriant 1,9 mg/kg dozę. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 1,9 mg/kg ar mažesne doze, atnaujinti gydymą tokia pat doze.
	4 laipsnio	Apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą Blenrep visam laikui. Jeigu gydymas tęsiamas, susilaikyti nuo Blenrep vartojimo iki tol, kol būklė pagerėja iki 1 laipsnio ar geresnės. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 2,5 mg/kg doze, atnaujinti Blenrep vartojimą, skiriant 1,9 mg/kg dozę. Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti 1,9 mg/kg ar mažesne doze, atnaujinti gydymą tokia pat doze.

BCVA = angl. *best corrected visual acuity* = geriausiai pakoreguotas regos aštrumas.

BPd = Blenrep kartu su pomalidomidu ir deksametazonu. BVd = Blenrep kartu su bortezumibu ir deksametazonu.

^a Su akimis nesusijusios nepageidaujamos reakcijos buvo klasifikuojamos pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijus (angl. *the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*).

^b Dėl ragenos defektų gali atsirasti ragenos opų. Tokius pokyčius iš karto, atsižvelgdamas į kliniškes indikacijas, turi gydyti oftalmologas. Ragenos opa pagal apibrėžimą reiškia epitelio defektą su juo esančios stromos infiltracija.

^c Jeigu apsvarsčius nusprendžiama, kad trombocitopenija yra susijusi su liga, nėra kraujavimo, o po transfuzijos trombocitų kiekis atsistato iki $> 25 \times 10^9/l$, galima tęsti gydymą tuo metu vartojama doze.

Ypatingos populiacijos

Senyviems

65 metų ar vyresniems pacientams dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Dozės keisti pacientams, kuriems yra diagnozuotas nesunkus (aGFG yra 60-89 ml/min.), vidutinio sunkumo (aGFG yra 30-59 ml/min.) ar sunkus (aGFG < 30 ml/min. ir nereikia dializės) inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga (aGFG < 15 ml/min. ir reikalinga dializė), nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems pasireiškia nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendroji bilirubino koncentracija yra didesnė už viršutinę normos ribą [VNR] iki $\leq 1,5 \times VNR$ ir bet koks aspartato transaminazės [AST] aktyvumas arba bendroji bilirubino koncentracija yra $\leq VNR$ ir $AST > VNR$), dozavimo keisti nerekomenduojama. Duomenų apie pacientus, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo (bendroji bilirubino koncentracija yra didesnė kaip $1,5 \times VNR$ iki $\leq 3,0 \times VNR$ ir bet koks AST aktyvumas) ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendroji bilirubino koncentracija yra didesnė kaip $> 3,0 \times VNR$ ir bet koks AST aktyvumas) yra per mažai, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas. Tokiems pacientams Blenrep vartoti galima tik tuo atveju, kai laukiama nauda persveria galimą riziką (žr. 5.2 skyrių).

Kūno masė

Blenrep dozuojamas atsižvelgiant į esamą pradinę kūno masę, ir buvo tirtas dalyvaujant pacientams, kurių kūno masė buvo nuo 37 iki 170 kg ribose (žr. 5.2 skyrių). Kūno masei gydymo metu pakitus daugiau kaip 10 %, dozavimo metu dozę reikia perskaičiuoti, atsižvelgiant į esamą kūno masę.

Vaikų populiacija

Aktualių Blenrep vartojimo indikacijų vaikų populiacijos pacientams atsinaujinusiai arba atspariai daiginei mielomai gydyti nėra.

Vartojimo metodas

Blenrep yra skirtas tik infuzijoms į veną ir turi būti suleidžiamas naudojant infuzijos į veną pompą ir infuzinį rinkinį, pagamintą iš polivinilchlorido arba poliolefino, per maždaug 30 minučių. Jeigu pasireiškia su infuzija susijusi reakcija (angl. *infusion-related reaction, IRR*), vaistinio preparato vartojimo laikas gali būti ilgesnis nei 30 minučių, bet būtina užtikrinti, kad bendras vartojimo laikas, įskaitant ir paruošimą, ir dozės suleidimą, neviršytų leistinos 6 valandų trukmės.

Blenrep negalima suleisti į veną stumiamosios ar greitos (boliusinės) injekcijos būdu.

Prieš vartojimą Blenrep reikia praskiesti.

Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia. Visgi, jei praskiestas tirpalas filtruojamas, rekomenduojama naudoti 0,2 µm arba 0,22 µm polietersulfono (PES) filtrą.

Vaistinio preparato skiedimo, atsargumo priemonės prieš dirbant su vaistiniu preparatu ar jį vartojant, flakonų tvarkymo ir išmetimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

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.

Nepageidaujamos akių reakcijos

Vartojant Blenrep, gauta pranešimų apie nepageidaujamas akių reakcijas (pvz., miglotas matymas, sausos akys, akių dirginimas ir šviesos baimė). Dažniausiai buvo pranešta apie sutrikimus, nustatytus tiriant rageną, įskaitant paviršinę taškinę keratopatiją, į mikroskopines cistas panašius epitelio pokyčius ir drumstis, pasireiškusius kartu su regos aštrumo pokyčiais ir simptomais arba be jų. Kliniškai reikšmingi regos aštrumo pokyčiai gali būti susiję su laikiniais sunkumais vairuojant ar valdant mechanizmus (žr. 4.7 ir 4.8 skyrius). Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus bet kokiems regos simptomams (žr. 4.7 skyrių), jie laikinai vengtų tokios veiklos, kaip vairavimas ar mechanizmų valdymas, ir apie bet kuriuos regos pokyčius nedelsdami praneštų. Rekomenduojama reguliari oftalmologinė stebėseną.

Be to, gydytojai turi įspėti pacientus, kad praneštų jiems apie bet kokius akių simptomus. Oftalmologinį ištyrimą, įskaitant regos aštrumo tyrimą ir ištyrimą plyšine lempa, būtina atlikti prieš suleidžiant kiekvieną iš pirmųjų 4 Blenrep dozių ir gydymo metu atsiradus klinikinių indikacijų.

Pacientams reikia patarti gydymo metu bent 4 kartus per parą lašinti į akis dirbtines ašaras be konservantų. Pacientams patartina iki gydymo pabaigos nenaudoti kontaktinių lęšių. Tvarstomuosius kontaktinius lęšius galima naudoti oftalmologo nurodymu.

Pacientams, kuriems oftalmologinio tyrimo metu nustatoma ragenos pažeidimas (keratopatijos, pavyzdžiui, paviršinė taškinė keratopatija arba į mikroskopines cistas panašios drumstys), pasireiškiant ar nepasireiškiant regos aštrumo pokyčiams, gali prireikti dozės keitimo (dozės vartojimo atsidėjimo ir [ar] sumažinimo) arba gydymo nutraukimo, atsižvelgiant į sutrikimų sunkumą (žr. 3 lentelę).

Gauta pranešimų apie ragenos subbazalinio nervinio rezginio pokyčių (pvz., nervinių skaidulų fragmentacija ir nervinių skaidulų nykimas), sukėlusių ragenos hipoesteziją ir ragenos opas (opinį ir infekcinį keratitą), atvejus (žr. 4.8 skyrių). Tokius pokyčius, atsižvelgdamas į klinikines indikacijas, turi nedelsdamas gydyti oftalmologas. Gydymą Blenrep reikia pertraukti iki tol, kol ragenos opos sugyja (žr. 3 lentelę).

Trombocitopenija

Gauta pranešimų apie vartojant Blenrep pasireiškusias trombocitopenijos atvejus (trombocitopenija arba trombocitų kiekio sumažėjimas). Dėl trombocitopenijos gali pasireikšti pavojingi kraujavimo reiškiniai, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto ir kraujavimą į galvos smegenis (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo metu reikia dažnai matuoti visų kraujo ląstelių kieki (bendras kraujo vaizdas, angl. *complete blood counts, CBC*) su diferencine analize, įskaitant trombocitų skaičių. Pacientus, kuriems pasireiškia 3 ar 4 laipsnių trombocitopenija arba kartu gydomus antikoaguliantais, gali tekti tirti dažniau ir gali prireikti dozės atidėjimo arba sumažinimo (žr. 3 lentelę). Atsižvelgiant į įprastą gydymo praktiką, gali prireikti palaikomojo gydymo (t. y. trombocitų masės perpylimo).

Su infuzija susijusios reakcijos

Buvo pranešta apie vartojant Blenrep pasireiškusias su infuzija susijusias reakcijas (angl. *infusion-related reactions, IRR*). Dauguma *IRR* buvo 1 ar 2 laipsnių ir išnyko per tą pačią parą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu vartojimo metu pasireiškia 2 ar didesnio laipsnio su infuzija susijusi reakcija, reikia sumažinti infuzijos greitį arba infuziją nutraukti, atsižvelgiant į simptomų sunkumą. Reikia pradėti tinkamą medikamentinį gydymą, o infuziją atnaujinti mažesniu greičiu, kai paciento būklė stabilizuojasi. Jeigu pasireiškia 2 ar didesnio laipsnio *IRR*, leidžiant kitas infuzijas, reikia apsvarstyti galimybę skirti premedikaciją (žr. 3 lentelę).

Pneumonitas

Gauta pranešimų apie vartojant Blenrep pasireiškusio pneumonito atvejus, įskaitant mirtinus atvejus. Pacientus, kuriems atsiranda naujų plaučių simptomų arba pasunkėja neišaiškinti plaučių simptomai (pvz., kosulys, dusulys), reikia ištirti, kad būtų paneigtas galimas pneumonitas. Įtarus arba patvirtinus 3 ar didesnio laipsnio pneumonitą, rekomenduojama nutraukti Blenrep vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą.

Hepatito B virusų reaktyvacija

Pacientų, gydomų prieš B ląsteles veikiančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant Blenrep, organizme gali vėl aktyvuotis hepatito B virusai (HBV) ir dėl to kai kuriais atvejais gali pasireikšti žaibinis hepatitas, kepenų nepakankamumas ir ištikti mirtis. Pacientai, kuriems atlikus serologinį tyrimą, yra nustatoma teigiama HBV serologija, turi būti stebimi pagal klinikines rekomendacijas dėl klinikinių ir laboratorinių HBV reaktyvacijos požymių. Pacientų, kuriems vartojant Blenrep pasireiškia HBV reaktyvacija, gydymą Blenrep reikia sustabdyti ir pacientus gydyti laikantis klinikinių rekomendacijų.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Polisorbatas 80

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra polisorbato 80 (E433), kuris gali sukelti alerginių reakcijų. Kiekviename 70 mg flakone 1,4 ml ištraukiamo paruošto tirpalo yra 0,28 mg polisorbato 80 (E433), o kiekviename 100 mg flakone 2 ml ištraukiamo paruošto tirpalo – 0,4 mg polisorbato 80 (E433).

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis turimais tyrimų *in vitro* ir klinikinių tyrimų duomenimis, belantamabo mafodotino farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais rizika yra maža. Klinikinis farmakokinetinis belantamabo mafodotino vartojimo kartu su bortezomibu, lenalidomidu, pomalidomidu ir (ar) deksametazonu įvertinimas neparodė kliniškai reikšmingos belantamabo mafodotino sąveikos su šiais mažų molekulių vaistiniais preparatais

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Moterys

Prieš pradėdant gydymą Blenrep, vaisingos moterys turi būti patikrintos dėl nėštumo. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo Blenrep metu ir po gydymo ne trumpiau kaip 4 mėnesius po paskutiniosios dozės.

Vyrai

Vyrai, turintys vaisingą moteriškos lyties partnerę, turi naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo Blenrep metu ir po gydymo ne trumpiau kaip 6 mėnesius po paskutiniosios dozės.

Nėštumas

Duomenų apie belantamabo mafodotino vartojimą nėštumo metu nėra. Atsižvelgiant į sudėtyje esančios citotoksiškos medžiagos monometilauristatino F (MMAF) veikimo mechanizmą, moters nėštumo metu vartojamas belantamabas mafodotinas gali sukelti kenksmingą poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad žmogaus imunoglobulinai (IgG) prasiskverbia per placentos barjerą ir todėl, būdamas IgG, belantamabas mafodotinas gali iš motinos organizmo patekti į besivystantį vaisių.

Blenrep nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai nauda motinai persveria galimo kenksmingo poveikio vaisiui riziką. Jei nėščia moteris turi būti gydoma, ji turi būti aiškiai informuota apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar belantamabo mafodotino išsiskiria į motinos pieną. Mažas imunoglobulino G (IgG) kiekis patenka į motinos pieną. Kadangi belantamabas mafodotinas yra humanizuotas IgG monokloninis antikūnas ir atsižvelgiant į jo veikimo mechanizmą, jis gali sukelti pavojingų nepageidaujamų reakcijų gydymų motinų žindomiems naujagimiams ir kūdikiams.

Blenrep neturi būti vartojamas žindymo metu ir reikia vengti žindyti ne trumpiau kaip 3 mėnesius po paskutiniosios Blenrep dozės.

Vaisingumas

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

Todėl vaisingus moteris ir vyrus, kurie bus gydomi Blenrep ir ateity dar norėtų susilaukti vaikų, gydytojai turi konsultuoti vaisingumo išsaugojimo klausimais.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Blenrep gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Pacientams reikia patarti gydymo Blenrep metu būti atsargiems vairuojant ir valdant mechanizmus, nes šis gydymas gali paveikti regą ir sutrikdyti pacientų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus dėl poveikio regos aštrumui ir kitų nepageidaujamų akių reakcijų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (bet kurio laipsnio) buvo ragenos tyrimu nustatyti pokyčiai (įskaitant keratopatiją) (84 %), regos aštrumo sumažėjimas (81 %), trombocitopenija (62 %), miglotas matymas (52 %), sausos akys (36 %), svetimkūnio akyje pojūtis (32 %), šviesos baimė (30 %), akies dirginimas (28 %), neutropenija (27 %), anemija (23 %), viduriavimas (23 %), neuropatijos (23 %) ir akies skausmas (21 %).

Dažniausios pavojingos nepageidaujamos reakcijos (bet kurio laipsnio) buvo pneumonija (9 %), karščiavimas (4 %), COVID-19 (3 %), COVID-19 pneumonija (3 %) ir trombocitopenija (2 %).

Gydymo dėl nepageidaujamų reakcijų nutraukusių tiriamųjų dalis – 24 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, buvo akių reiškiniai (7 %).

Dozės dėl nepageidaujamų reakcijų sumažinimo dažnis – 63 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozė buvo sumažinta, buvo akių reiškiniai (39 %), trombocitopenija (12 %), trombocitų kiekio sumažėjimas (6 %), nemiga (5 %), periferinė sensorinė neuropatija (5 %), periferinė neuropatija (5 %), neutropenija (4 %), nuovargis (3 %) ir neutrofilų kiekio sumažėjimas (2 %).

Dozės vartojimo atidėjimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis – 83 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozės vartojimą teko atidėti, buvo akių reiškiniai (67 %), trombocitopenija (16 %), COVID-19 (11 %), trombocitų kiekio sumažėjimas (8 %), neutropenija (8 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (7 %), pneumonija (7 %), viduriavimas (4 %), karščiavimas (4 %), neutrofilų kiekio sumažėjimas (4 %), periferinė sensorinė neuropatija (4 %), bronchitas (3 %), COVID-19 pneumonija (3 %), katarakta (3 %), periferinė neuropatija (3 %) ir alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (3%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra pagrįstas dėl bet kurių priešasčių pasireiškusių nepageidaujamų reiškinų dažnumu pacientams, sergantiems daugybine mieloma, kuriems buvo vartotas belantamabo mafodotinas, ir atlikus išsamų vertinimą, priešastinis ryšys tarp vaistinio preparato ir nepageidaujamo reiškinio yra bent jau pagrįstai tikėtinas.

Belantamabo mafodotino saugumas buvo tirtas gydant daugiau kaip 7 500 daugybine mieloma sergančių pacientų, įskaitant 516 pacientų, kurie buvo gydyti belantamabu mafodotinu vartojant trijų vaistinių preparatų derinį *DREAMM-6* (1/2 fazės, atviru būdu atliktas dozės nustatymo tyrimas), *DREAMM-7* ir *DREAMM-8* tyrimų metu, 312 pacientų, kuriems buvo skirta monoterapija belantamabu mafodotinu

DREAMM-2 ir DREAMM-3 tyrimų metu, ir įskaitant pacientus, kurie buvo gydyti po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį 4 lentelėje.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio pavojingumo tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$),

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),

nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$),

retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$),

labai retas ($< 1/10000$),

nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios belantamabo mafodotinu gydytiems daugine mieloma sergantiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinkas

Organų sistemų klasės (OSK)	Nepageidaujama reakcija	Dažnis	Sergamumas (%)	
			Bet kurio laipsnio	3-4 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos	COVID-19	Labai dažnas	18	3
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas	15	<1
	Pneumonija	Labai dažnas	13	7
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas	9	2
	Bronchitas	Dažnas	5	<1
	COVID-19 pneumonija	Dažnas	3	2
	Hepatito B reaktyvacija	Nedažnas	<1	<1
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ^a	Labai dažnas	62	47
	Neutropenija ^b	Labai dažnas	27	22
	Anemija	Labai dažnas	23	12
	Limfopenija ^c	Labai dažnas	10	7
	Leukopenija ^d	Dažnas	9	4
	Febrilinė neutropenija	Dažnas	1	1
Imuninės sistemos sutrikimai	Hipogamaglobulinemija	Dažnas	2	<1
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Dažnas	8	<1
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Labai dažnas	13	1
Nervų sistemos sutrikimai	Neuropatijos ^e	Labai dažnas	23	2
Akių sutrikimai	Ragenos tyrimu nustatyti pokyčiai (įskaitant keratopatiją) ^{f,g}	Labai dažnas	84	62
	Regos aštrumo sumažėjimas ^f	Labai dažnas	81	50
	Miglotas matymas	Labai dažnas	52	13
	Sausos akys	Labai dažnas	36	5
	Svetimkūnio akyje pojūtis	Labai dažnas	32	2

Organų sistemų klasės (OSK)	Nepageidaujama reakcija	Dažnis	Sergamumas (%)	
			Bet kurio laipsnio	3-4 laipsnio
	Šviesos baimė	Labai dažnas	30	1
	Akies dirginimas	Labai dažnas	28	3
	Akies skausmas	Labai dažnas	21	<1
	Katarakta	Labai dažnas	13	4
	Regos sutrikimas	Dažnas	8	5
	Ašarojimo sustiprėjimas	Dažnas	5	<1
	Dvejinimasis akyse	Dažnas	3	<1
	Akies niežėjimas	Dažnas	2	<1
	Akių diskomfortas	Dažnas	1	<1
	Ragenos opos ^h	Dažnas	1	<1
	Ragenos hipestezija	Nežinomas	-	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Labai dažnas	11	<1
	Dusulys	Dažnas	9	1
	Pneumonitas	Nedažnas	<1	<1
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas	23	2
	Pykinimas	Labai dažnas	17	<1
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	15	<1
	Vėmimas	Dažnas	7	<1
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	15	2
	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	13	3
	Gamagliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	11	5
	Portosinusoidinių kraujagyslių sutrikimas ⁱ	Nedažnas	<1	<1
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Dažnas	4	<1
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Labai dažnas	11	<1
	Nugaros skausmas	Labai dažnas	11	1
	Kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	3	1
Inkstų ir šlapimotakų sutrikimai	Albuminurija ^j	Dažnas	3	<1
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas	19	3
	Karščiavimas	Labai dažnas	18	<1
	Astenija	Dažnas	6	1
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos ^k	Labai dažnas	11	<1

^a Apima trombocitopeniją ir trombocitų kiekio sumažėjimą.

^b Apima neutropeniją ir neutrofilų kiekio sumažėjimą.

^c Apima limfopeniją ir limfocitų kiekio sumažėjimą.

- ^d Apima leukopeniją ir baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimą.
- ^e Apima periferinę sensorinę neuropatiją, periferinę neuropatiją, neuralgiją, polineuropatiją, periferinę motorinę neuropatiją, jutimų išnykimą, periferinę sensomotorinę neuropatiją.
- ^f Atsižvelgiant į oftalmologinio tyrimo duomenis.
- ^g Apima paviršinę taškinę keratopatiją, į mikroskopines cistas panašius epitelio pokyčius, smailejančią sūkurinę fluorescenciją, poepitelines drumstis, ragenos epitelio defektus ir stromos drumstis su regos aštrumo pokyčiais arba be jų.
- ^h Apima infekcinį keratitą ir opinį keratitą.
- ⁱ Požymiai ir simptomai gali būti: nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, vartų venos (portinė) hipertenzija, varikozė ir ascitas.
- ^j Apima albuminuriją, albuminą šlapime, šlapimo albumino ir kreatinino santykio padidėjimą ir mikroalbuminuriją.
- ^k Apima nepageidaujamas reakcijas, kurios laikomos susijusiomis su infuzija. Infuzijos reakcijos (gali būti, bet neapsiribojant): karščiavimas, šaltkrėtis, viduriavimas, pykinimas, astenija, hipertenzija, letargija ir tachikardija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos akių reakcijos

Remiantis visu 3 tyrimų (*DREAMM-6* [1/2 fazės, atviru būdu atliktas dozės nustatymo tyrimas], *DREAMM-7* ir *DREAMM-8*), kurių metu belantamabas mafodotinas buvo vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, metu gautų duomenų rinkiniu (n = 516), buvo pranešta apie akių reiškinius, įskaitant oftalmologinio tyrimo metu nustatytus pokyčius ir akių nepageidaujamas reakcijas. Dažniausiai (> 25%) pasireiškė sumažėjęs regos aštrumas (90 %), oftalmologinio tyrimo metu nustatyta ragenos pažaida (89 %), miglotas matymas (62 %), sausos akys (44 %), svetimkūnio akyse pojūtis (40 %), šviesos baimė (37 %), akių dirginimas (35 %) ir akių skausmas (27 %).

Ragenos tyrimo metu nustatyti pokyčiai (keratopatijos, pavyzdžiui, paviršinė taškinė keratopatija ir į mikroskopines cistas panašios drumstys) 5 % pacientų buvo įvertinti kaip 1 laipsnio, 14 % pacientų – 2 laipsnio, 59 % pacientų – 3 laipsnio ir 12 % pacientų – 4 laipsnio. Ragenos opų (opinis ir infekcinis keratitas) buvo aptikta mažiau kaip 1 % pacientų (n = 5). Buvo pranešta, kad bent 1 ragenos tyrimo metu aptiktą pokytį arba su *BCVA* susijusį reiškinį (≥ 2 laipsnio) turėjo 86 % pacientų.

5 lentelėje pateikiama susilpnėjęsios regos pacientams, kurių pradinis regos aštrumas buvo normalus (regos aštrumas 20/25 ar geresnis bent vienoje akyje, naudojant *Snellen* skalę), ir ragenos tyrimo duomenų suvestinė, remiantis bendru duomenų, gautų vartojant belantamabą mafodotiną kartu su kitais vaistiniais preparatais, rinkiniu.

5 lentelė. Pirmųjų akių reiškinių trukmės ir išnykimo mediana klinikinių tyrimų metu (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Abipusis BCVA sumažėjimas		Pokyčiai, nustatyti ragenos tyrimo metu (2 laipsnio + reiškiniai)
	20/50 ar blogesnis	20/200 ar blogesnis	
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Laikotarpio iki pirmųjų apraiškų mediana (dienos)	85	99	43
Pirmojo reiškinio pagerėjimas ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Pirmojo reiškinio išnykimas ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Laikotarpio iki pirmojo reiškinio išnykimo mediana, dienos (kitimo sritis)	57 (8, 908)	86,5 (22, 194)	106 (8, 802)
Tebesitęsiantis pirmasis reiškinys ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Gydymo metu ir tęsiant tolimesnį stebėjimą, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Nutraukus gydymą ir tęsiant tolimesnį stebėjimą, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Nutraukus gydymą ir baigus tolimesnį stebėjimą, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = neaktualu.

^a Pagerėjimas apibrėžiamas būkle, kai bent viena akimi nenustatoma 20/50 arba 20/200, arba blogiau.

^b Duomenų rinkimo uždarymo dieną (DREAMM-6: 2023 m. vasario 28 d.; DREAMM-7: 2023 m. spalio 02 d.; DREAMM-8: 2024 m. sausio 29 d.).

^c BCVA pagerėjimas apibrėžiamas būkle, kai yra 20/25 ar geresnis bent viena akimi.

^d Ragenos tyrimu nustatytos pažaidos išnykimas buvo apibrėžiamas būkle, kai yra 1 arba geresnis laipsnis, remiantis oftalmologinio tyrimo duomenimis.

Su infuzija susijusios reakcijos

Remiantis DREAMM-6, DREAMM-7 ir DREAMM-8 (n = 516) duomenimis, IRR dažnis – 6 %. Beveik visi IRR atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, buvo 1 (2 %) ar 2 (4 %) laipsnių ir tik mažiau kaip 1 % atvejų buvo pranešta apie 3 laipsnio IRR. Gydymą dėl IRR nutraukė vienas pacientas. Per pirmąją infuziją IRR pasireiškė 4 % pacientų, per antrąją infuziją – mažiau kaip 1 %, o per vėlesnes infuzijas – 2 %. IRR buvo suvaldytos 3 % pacientų sumažinus dozę ir 41 % – atitolinus dozės suleidimą, o 50 % prireikė papildomos premedikacijos.

Trombocitopenija

Remiantis DREAMM-6, DREAMM-7 ir DREAMM-8 (n = 516) duomenimis, su trombocitopenija susiję reiškiniai (trombocitopenija ir trombocitų kiekio sumažėjimas) pasireiškė 74 % pacientų. Su trombocitais susiję 2 laipsnio reiškiniai pasireiškė 10 % pacientų, 3 laipsnio – 26 % ir 4 laipsnio – 33 % pacientų. Kliniškai reikšmingas kraujavimas (≥ 2 laipsnio) pasireiškė 5 % pacientų, kuriems kartu buvo sumažėjęs trombocitų kiekis (3–4 laipsnio). Tokie kliniškai reikšmingi kraujavimo atvejai buvo šie: trombocitopenija, trombocitų kiekio sumažėjimas, kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš šlapimo takų, kraujavimas iš hemorojinių mazgų, kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujavimas iš burnos, kraujavimas į galvos smegenis ir kraujas šlapime, kurie buvo 2 laipsnio mažiau kaip 1 % pacientų, 3 laipsnio – 2 %, 4 laipsnio – 3 % ir 5 laipsnio – mažiau kaip 1 % pacientų. Laikotarpio iki pirmųjų trombocitopenijos apraiškų pradžios mediana – 8 paros (kitimo sritis: 1, 659). Pirmųjų trombocitopenijos apraiškų trukmės mediana – 15 parų (kitimo sritis: 1, 361). Trombocitopenija buvo suvaldyta 35 % pacientų sumažinus dozę ir 44 % atidėjus dozės vartojimą, o 2 % pacientų gydymą teko nutraukti.

Infekcijos

Remiantis *DREAMM-6*, *DREAMM-7* ir *DREAMM-8* (n = 516) duomenimis, COVID-19 buvo nustatytas 23 % pacientų, 4 % atvejų infekcija buvo 3 laipsnio ir mažiau kaip 1 % – 4 laipsnio. Mažiau kaip 1 % pacientų infekcija buvo mirtina, 16 % – dėl reiškinio teko atidėti dozės vartojimą ir mažiau kaip 1 % – gydymą teko nutraukti visam laikui.

Remiantis *DREAMM-6*, *DREAMM-7* ir *DREAMM-8* (n = 516) duomenimis, buvo pranešta, kad pneumonija pasireiškė 18 % pacientų, 9 % atvejų ji buvo 3 laipsnio ir mažiau kaip 1 % – 4 laipsnio. 2 % pneumonijos atvejų baigėsi mirtimi, mažiau kaip 1 % – teko sumažinti dozę, 11 % – dozės vartojimą atidėti, o 2 % – gydymą teko nutraukti visam laikui.

Remiantis *DREAMM-6*, *DREAMM-7* ir *DREAMM-8* (n = 516) duomenimis, COVID-19 pneumonija buvo diagnozuota 5 % pacientų, 3 % atvejų reakcija buvo 3 laipsnio ir mažiau kaip 1 % – 4 laipsnio. Mirtinus atvejus patyrė 1 % pacientų, 4 % – dėl reiškinio teko atidėti dozės vartojimą ir mažiau kaip 1 % – gydymą teko nutraukti visam laikui.

Senyvi pacientai

DREAMM-6, *DREAMM-7* ir *DREAMM-8* (n = 516) tyrimuose dalyvavę 226 pacientai buvo jaunesni kaip 65 metų, 211 pacientų buvo 65 metų ar vyresni, bet jaunesni kaip 75 metų, o 79 pacientai buvo 75 metų ar vyresni. Pavojingi nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 45 % jaunesnių kaip 65 metų pacientų, palyginti su 60 % tų, kurie buvo 65 metų ar vyresni, bet jaunesni kaip 75 metų ir 56 % tų, kurie buvo 75 metų ar vyresni. Dažniausia pavojinga nepageidaujama reakcija buvo pneumonija, kuri pasireiškė 9 % jaunesnių kaip 65 metų amžiaus grupės pacientų, 17 % pacientų, kurie yra 65 metų ar vyresni, bet jaunesni kaip 75 metų, ir 9 % pacientų, kurie yra 75 metų ar vyresni, grupėse.

Akių reiškiniai (3 ar 4 laipsnio) pasireiškė 76 % jaunesnių kaip 65 metų pacientų, palyginti su 79 % tų, kurie yra 65 metų ar vyresni, bet jaunesni kaip 75 metų ir 71 % tų, kurie yra 75 metų ar vyresni.

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

Perdozavus belantamabo mafodotino, nėra žinomų specifinių priešnuodžių. Įtarus perdozavimą, reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda kokių nors nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnai, konjugacijos būdu sujungti su vaistais, ATC kodas – L01FX15.

Veikimo mechanizmas

Belantamabas mafodotinas – tai humanizuotas IgG1 *kappa* monokloninis antikūnas, konjugacijos būdu sujungtas su citotoksiška vaistine medžiaga – *mcMMAF*. Prie ląstelės paviršiaus *BCMA* prisijungęs belantamabas mafodotinas yra greitai internalizuojamas. Patekus į naviko ląstelę, citotoksiška vaistinė medžiaga (*cys-mcMMAF*) atpalaiduojama ir sutrikdo mikrotubulių tinklą,

sustabdydama ląstelių ciklą ir sukeldama apoptozę. Be to, antikūnas didina imuninių efektorinių ląstelių pritraukimą ir aktyvumą, o sukeldamas nuo antikūno priklausomą ląstelinį citotoksiškumą ir fagocitozę, naikina navikines ląsteles. Belantamabui mafodotiniui sužadinus apoptozę, atsiranda imunogeniškų ląstelių žūties žymenų, kurie gali prisidėti prie adaptacinio imuninio atsako į navikines ląsteles.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Vartojant iki 3,4 mg/kg dozes kas 3 savaites, belantamabas mafodotinas ar *cys-mcMMAF* reikšmingai nepailgino QTc intervalo (> 10 ms).

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies, ADA*) buvo aptikta retai. Nebuvo gauta jokių *ADA* poveikio farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui įrodymų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

DREAMM-7: belantamabo mafodotino vartojimas kartu su bortezomibu ir deksametazonu

Gydymo belantamabu mafodotinu kartu su bortezomibu ir deksametazonu (BVd) veiksmingumas ir saugumas buvo tirti daugelyje centrų atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių (1:1) 3 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo daugine mieloma (angl. *multiple myeloma, MM*) sergantys pacientai, kurių liga atsinaujino po gydymo bent vienu pirmesnės eilės gydymo būdu, metu.

BVd grupės (N = 243) pacientams buvo suleistos 2,5 mg/kg belantamabo mafodotino dozės infuzijos į veną kas 3 savaites pirmąją (1) ciklo dieną; 1,3 mg/m² bortezomibo dozė (po oda) 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą nuo 1 iki 8 ciklo dienomis (21 dienos ciklai); ir 20 mg deksametazono dozė (infuzija į veną arba per burną) bortezomibo vartojimo dieną ir kitą dieną po bortezomibo vartojimo. Daratumumabo, bortezomibo ir deksametazono (DVd) grupės (N = 251) pacientams buvo leidžiamos 16 mg/kg daratumumabo dozės (i. v.): kas savaitę 1–3 ciklus, kas 3 savaites 4–8 ciklais ir kas 4 savaites pradėdant nuo 9 ciklo ir vėlesniais ciklais. Deksametazono ir bortezomibo vartojimo planai abiejose grupėse buvo tokie patys. Gydymas abiejose grupėse buvo tęsiamas iki tol, kol liga ėmė progresuoti, pacientą ištiko mirtis, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, pacientas atsiėmė sutikimą dalyvauti tyrime arba tyrimas buvo baigtas. Pacientai buvo suskirstyti į pogrupius (stratifikuojami) pagal peržiūrėtą tarptautinę stadijų nustatymo sistemą (angl. *the Revised International Staging System, R-ISS*), bortezomibo ekspoziciją ir pirmesnės eilės gydymo būdų skaičių.

Pagrindiniai tinkamumo dalyvauti tyrime kriterijai buvo šie: patvirtinta *MM* diagnozė, kaip apibrėžta pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus, ankstesnis gydymas bent vienu pirmesnės eilės *MM* gydymo būdu ir užfiksuotas ligos progresavimas paskutiniojo gydymo metu arba po jo. Pacientai iš tyrimo buvo pašalinti, jeigu netoleravo bortezomibo, pasireiškė atsparumas vartojant bortezomibą du kartus per savaitę, pirmiau buvo skirta *BCMA* veikianti terapija, pasireiškė nuolatinė 2 ar didesnio laipsnio periferinė neuropatija arba neuropatinis skausmas, tuo metu sirgo ragenos epitelio liga, išskyrus nesunkią taškinę keratopatiją.

Pirmaeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival, PFS*), koduotu būdu įvertintas nepriklausomo peržiūros komiteto (angl. *Independent Review Committee, IRC*), atsižvelgiant į *IMWG MM* kriterijus.

DREAMM-7 tyrimo metu veiksmingumas buvo įvertintas iš viso 494 pacientams. Pradinės demografinės savybės ir charakteristikos abiejose grupėse buvo panašios: amžiaus mediana – 65 metai (36 % tiriamųjų buvo 65-74 metų ir 14 % – 75 metų ar vyresni); 55 % vyriškos lyties, 45 % moteriškos lyties; 83 % baltųjų rasės, 12 % azijiečiai, 4 % juodaodžiai, mažiau kaip 1 % mišrios rasės; *R-ISS* stadija atrankinės patikros metu buvo I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % turėjo didelę citogenetinę riziką, pacientams skirtų pirmesnės eilės gydymo būdų skaičiaus mediana – 1; 8 % liga buvo išplitusi už kaulų čiulpų ribų (angl. *extramedullary disease, EMD*); ir gydytų pacientų (N = 488)

būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės paciento bendrosios būklės vertinimo skalę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS*) buvo įvertinta 0 (48 %), 1 (48 %) arba 2 (4 %) balais. BVd grupėje 90 % pacientų pirmiau buvo gydyti proteasomos inhibitoriumi (bortezomibu, karfilzomibu, iksazomibu), 81 % pacientų pirmiau buvo gydyti imunomoduliatoriumi (lenalidomidu, talidomidu, pomalidomidu) ir 67 % pacientų pirmiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės (angl. *autologous stem cell transplantation, ASCT*). 9 % pacientų pasireiškė atsparumas gydymui proteasomos inhibitoriumi ir 39 % pasireiškė atsparumas gydymui imunomoduliatoriumi. DVd grupėje 86 % pacientų pirmiau buvo gydyti proteasomos inhibitoriumi (bortezomibu, karfilzomibu, iksazomibu), 86 % pacientų pirmiau buvo gydyti imunomoduliatoriumi (lenalidomidu, talidomidu, pomalidomidu) ir 69 % pirmiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės (*ASCT*). Dešimt procentų pacientų pasireiškė atsparumas gydymui proteasomos inhibitoriumi ir 41 % pasireiškė atsparumas gydymui imunomoduliatoriumi.

Belantamabu mafodotinu kartu su bortezomibu ir deksametazonu gydytiems pacientams buvo nustatytas statistiškai reikšmingas geresni *PFS*, bendrasis išgyvenamumas (*OS*) ir minimalios likusios ligos (angl. *minimal residual disease, MRD*) dažnis, palyginti su daratumumabu, bortezomibu ir deksametazonu. Veiksmingumo duomenys pirmosios tarpinės duomenų analizės metu (duomenų rinkimo uždarymo data – 2023 m. spalio 2 d.), išskyrus *OS*, duomenys apie kuri yra pagrįsti antrosios tarpinės analizės duomenimis (duomenų rinkimo uždarymo data – 2024 m. spalio 7 d.), yra pateikti 6 lentelėje bei 1 ir 2 pav.

6 lentelė. DREAMM-7 veiksmingumo duomenys

	Belantamabas mafodotinas kartu su bortezomibu ir deksametazonu (BVd)^a N = 243	Daratumumabas kartu su bortezomibu ir deksametazonu (DVd)^a N = 251
Pirmaeilė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. <i>progression-free survival, PFS</i>)^b		
Pacientų, kuriems nustatytas įvykis, skaičius (%)	91 (37)	158 (63)
Mediana mėnesiai (95 % PI) ^c	36,6 (28,4, NP)	13,4 (11,1, 17,5)
Rizikų santykis (95 % PI) ^d	0,41 (0,31, 0,53)	
p-reiškė ^e	< 0,00001	
Antraeilės vertinamosios baigtys		
Bendrasis išgyvenamumas (angl. <i>overall survival, OS</i>)		
Pacientų, kuriems nustatytas įvykis, skaičius (%)	68 (28)	103 (41)
Mediana mėnesiai (95 % PI) ^c	NP (NP, NP)	NP (41, NP)
Rizikų santykis (95 % PI) ^d	0,58 (0,43, 0,79)	
p-reiškė	0,00023	
Minimalios likusios ligos (angl. <i>minimal residual disease, MRD</i>) nebuvimo dažnis^{b,f,g}		
Pacientų procentinė dalis (95 % PI)	24,7 (19,4, 30,6)	9,6 (6,2, 13,9)
p-reiškė ^h	< 0,00001	

PI = pasikliautinis intervalas. NP = nepasiekta.

^a Veiksmingumo duomenys yra pagrįsti numatytų gydyti pacientų (angl. *the intent-to-treat, ITT*).

^b Atsakas buvo įvertintas *IRC* remiantis *IMWG* kriterijais.

^c Apskaičiuota Brukmejerio ir Krouli (*Brookmeyer and Crowley*) metodu.

^d Remiantis stratifikuotu *Cox* regresijos modeliu.

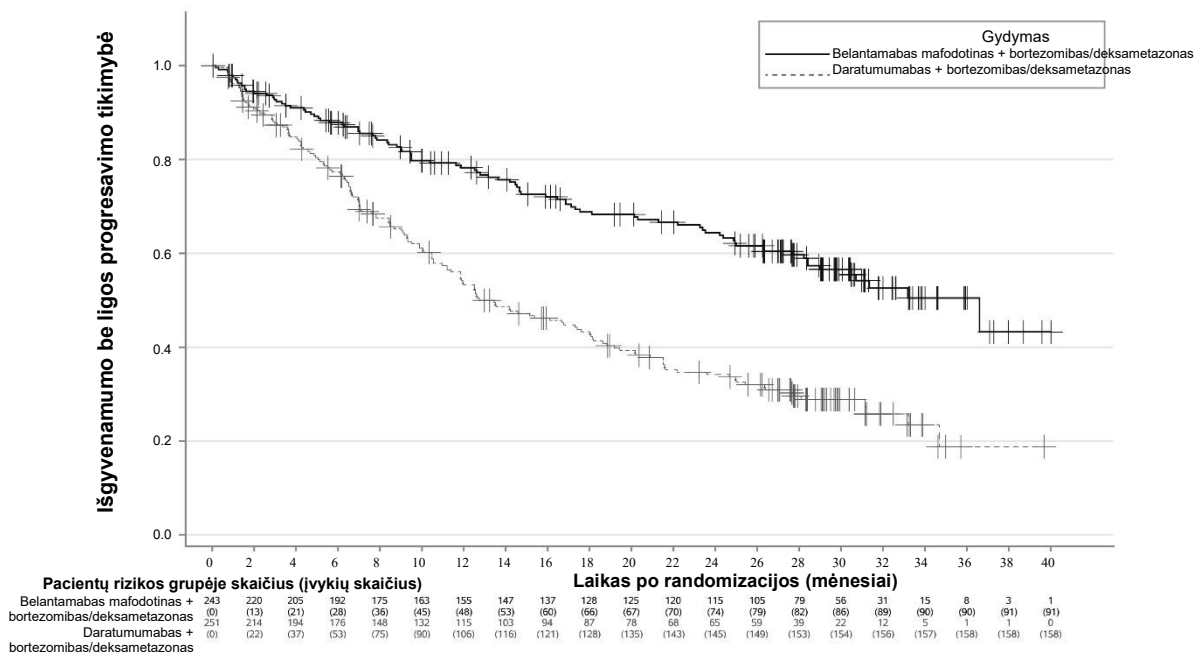
^e Vienpusė p-reiškė, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu.

^f Pacientams, kuriems pasireiškė visiškas arba geresnis atsakas.

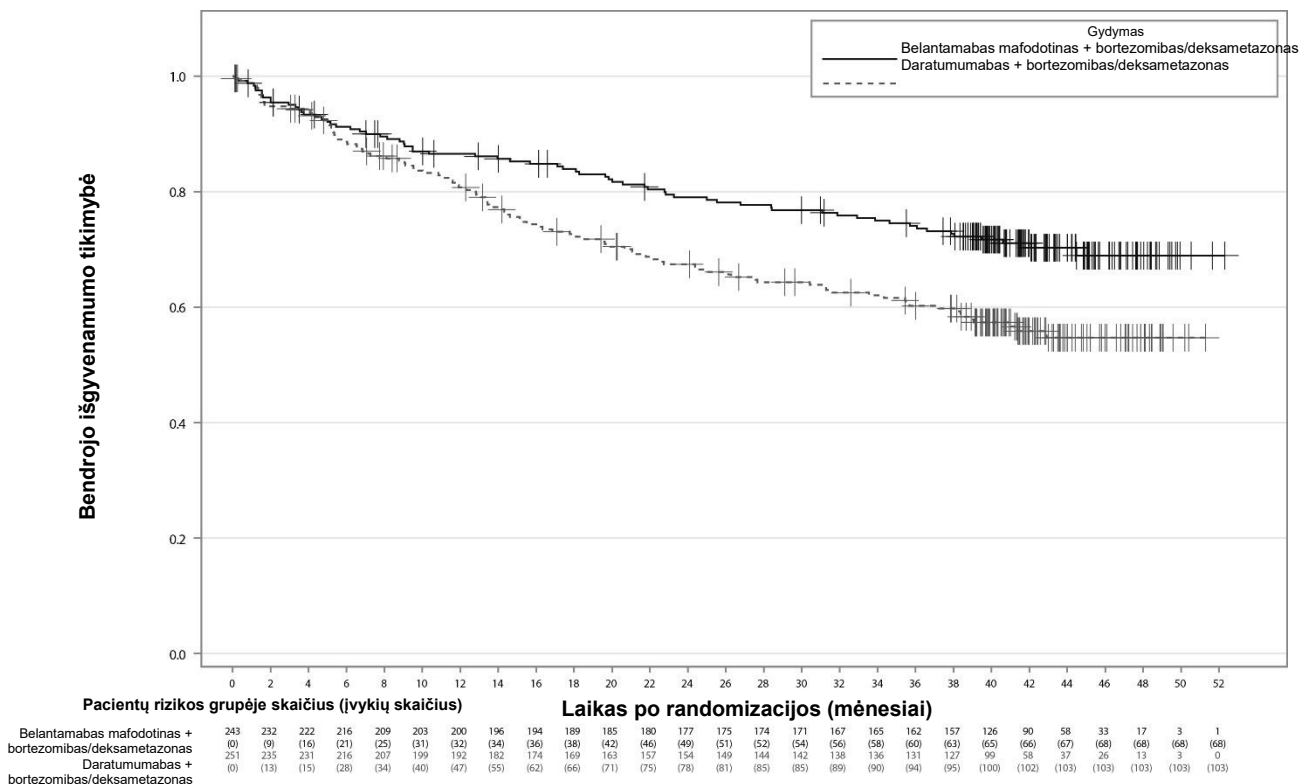
^g Įvertinta naudojant naujos kartos sekoskaitą (angl. *Next Generation Sequencing, NGS*), esant 10⁻⁵ ribinei vertei.

^h Dvipusė p-reiškė, remiantis stratifikuotu *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

1 pav. IRC įvertinto išgyvenamumo be ligos progresavimo DREAMM-7 tyrimo metu Kaplan-Meier kreivė



2 pav. Bendrojo išgyvenamumo DREAMM-7 tyrimo metu Kaplan-Meier kreivė



DREAMM-8: belantamabo mafodotino vartojimas kartu su pomalidomidu ir deksametazonu
 Gydymo belantamabu mafodotinu kartu su pomalidomidu ir deksametazonu (BpD) saugumas ir veiksmingumas buvo tirti daugelyje centrų atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių (1:1) 3 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo daugine mieloma (angl. *multiple myeloma, MM*) sergantys pacientai, kurių liga atsinaujino po gydymo bent vienu pirmesnės eilės gydymo būdu, įskaitant lenalidomidą, metu.

BPd grupės (N = 155) pacientams buvo suleista 2,5 mg/kg belantamabo mafodotino dozės infuzija į veną 1-ąją 1 ciklo dieną (28 dienų ciklas), po to pradėdant nuo 2 ciklo (28 dienų ciklai) 1-ąją ciklo dieną buvo suleidžiamos 1,9 mg/kg belantamabo mafodotino dozės infuzijos į veną kas 4 savaites; 4 mg pomalidomido (per burną [lot. *per os*, *p.o.*]) dozė buvo vartojama nuo 1 iki 21 dienos; ir 40 mg deksametazono *p.o.* 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją visų ciklų (28 dienų ciklai) dienomis. Gydytoji pomalidomidu, bortezomibu ir deksametazonu (PVD) grupėje (N = 147) 4 mg pomalidomido dozė *p.o.* buvo vartojama kas 3 savaites nuo 1 iki 14 visų ciklų (21 dienos ciklai) dienomis; 1,3 mg/m² bortezomibo dozė buvo suleidžiama po oda 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją 1–8 ciklų dienomis bei 1-ąją ir 8-ąją 9 ir vėlesnių ciklų (21 dienos ciklai) dienomis. 20 mg deksametazono *p.o.* buvo išgeriama bortezomibo vartojimo dieną ir kitą dieną po bortezomibo dozės vartojimo. 75 metų ir vyresniems pacientams deksametazono dozė kiekvienoje grupėje buvo sumažinta perpus. Gydytoji abiejose grupėse buvo tęsiamas tol, kol liga ėmė progresuoti, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, pacientas atsiėmė sutikimą dalyvauti tyrime, buvo pradėta kitokia priešvėžinė terapija arba tyrimas buvo baigtas / pacientą ištikio mirtis. Pacientai buvo suskirstyti (stratifikuojami) atsižvelgiant į pirmesnio gydymo eilių skaičių, pirmesnę bortezomibo ekspoziciją, pirmesnę gydymą antikūnais prieš CD38 ir atsižvelgiant į tarptautinę stadijų nustatymo sistemą (*ISS*).

Pagrindiniai tinkamumo dalyvauti tyrime kriterijai buvo šie: patvirtinta *MM* diagnozė pagal *IMWG* apibrėžtus kriterijais, ankstesnis gydymas bent 1 pirmesnės eilės *MM* gydymo būdu, įskaitant gydymą lenalidomidu, ir užfiksuotas ligos progresavimas paskutiniojo gydymo metu arba po jo. Pacientai iš tyrimo buvo pašalinti, jeigu pirmiau buvo gydyti pomalidomidu arba jo netoleravo, pirmiau buvo skirta *BCMA* veikianti terapija arba tuo metu sirgo ragenos liga, išskyrus nesunkią taškinę keratopatiją.

Pirmaeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo *PFS*, kurią oduotu būdu įvertino *IRC* atsižvelgdamas į *MM IMWG* kriterijus.

DREAMM-8 tyrimo metu veiksmingumas buvo įvertintas iš viso 302 pacientams. Pradinės demografinės savybės ir charakteristikos abiejose grupėse buvo panašios: amžiaus mediana – 67 metai (43 % pacientų amžius buvo 65-74 metai ir 18 % buvo 75 metų arba vyresni); 60 % pacientų buvo vyriškos lyties, 40 % – moteriškos lyties; 86 % – baltųjų rasės, 12 % – azijiečiai, mažiau kaip 1 % – Havajų ar kitų Ramiojo vandenyno salų vietiniai gyventojai, mažiau kaip 1 % – mišrios rasės; atrankinės patikros metu nustatyta *ISS* stadija – I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % tiriamųjų turėjo didelę citogenetinę riziką, pirmesnės eilės gydymo būdų skaičiaus mediana – 1; 10 % buvo diagnozuota *EMD*; iš jų, gydytų pacientų (N = 295) *ECOG PS* buvo įvertintas 0 (55 %), 1 (42 %) arba 2 (3 %) balais. BPd grupėje 100 % pacientų anksčiau buvo gydyti imunomodulatoriumi (lenalidomidu, talidomidu), 90 % pacientų anksčiau buvo gydyti proteasomos inhibitoriumi (bortezomibu, karfilzomibu, iksazomibu), 25 % pacientų anksčiau buvo gydyti antikūnais prieš CD38 (daratumumabu, isatuksimabu) ir 64 % pacientų anksčiau buvo atliktas *ASCT*. 82 % pacientų pasireiškė atsparumas gydymui imunomodulatoriumi, 26 % pacientų pasireiškė atsparumas gydymui proteasomos inhibitoriumi ir 23 % pacientų pasireiškė atsparumas gydymui antikūnais prieš CD38. PVD grupėje 100 % pacientų anksčiau buvo gydyti imunomodulatoriumi (lenalidomidu, talidomidu), 93 % pacientų anksčiau buvo gydyti proteasomos inhibitoriumi (bortezomibu, karfilzomibu, iksazomibu), 29 % pacientų anksčiau buvo gydyti antikūnais prieš CD38 (daratumumabu, isatuksimabu, antikūnais prieš CD38) ir 56 % pacientų anksčiau buvo atliktas *ASCT*. 76 % pacientų pasireiškė atsparumas gydymui imunomodulatoriumi, 24 % pacientų pasireiškė atsparumas gydymui proteasomos inhibitoriumi ir 24 % pacientų pasireiškė atsparumas gydymui antikūnais prieš CD38.

Belantamabu mafodotinu kartu su pomalidomidu ir deksametazonu gydytiems pacientams buvo nustatytas statistiškai reikšmingai geresnis *PFS* bendrojoje populiacijoje, palyginti su pomalidomidu, bortezomibu ir deksametazonu. Veiksmingumo duomenys pirmosios tarpinės duomenų analizės metu (duomenų rinkimo uždarymo data – 2024 m. sausio 29 d.) yra pateikti 7 lentelėje bei 3 ir 4 pav.

7 lentelė. DREAMM-8 veiksmingumo duomenys

	Belantamabas mafodotinas kartu su pomalidomidu ir deksametazonu (BPd) ^a N = 155	Pomalidomidas kartu su bortezomibu ir deksametazonu (PVd) ^a N = 147
Pirmaeilė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. <i>progression-free survival, PFS</i>)^b		
Pacientų, kuriems nustatytas įvykis, skaičius (%)	62 (40)	80 (54)
Mediana mėnesiai (95 % PI) ^{c, d, e}	NP (20,6, NP)	12,7 (9,1, 18,5)
Rizikų santykis (95 % PI) ^f	0,52 (0,37, 0,73)	
p-reikšmė ^g	< 0,001	
Antraeilės vertinamosios baigtys^h		
Bendras išgyvenamumas (angl. <i>overall survival, OS</i>)		
Pacientų, kuriems nustatytas įvykis, skaičius (%)	49 (32)	56 (38)
Mediana mėnesiai (95 % PI) ^c	NP (33, NP)	NP (25,2, NP)
Rizikų santykis (95 % PI) ^f	0,77 (0,53, 1,14)	
Minimalios likusios ligos (angl. <i>minimal residual disease, MRD</i>) nebuvimo dažnis^{b, i, j}		
Pacientų procentinė dalis (95 % PI)	23,9 (17,4, 31,4)	4,8 (1,9, 9,6)

PI = pasikliautinis intervalas. NP = nepasiekta.

^a Veiksmingumo duomenys yra pagrįsti numatytų gydyti pacientų (angl. *the intent-to-treat, ITT*) populiacijos duomenimis.

^b Atsakas buvo įvertintas *IRC* remiantis *IMWG* kriterijais.

^c Apskaičiuota Brukmejerio ir Krouli (*Brookmeyer and Crowley*) metodu.

^d Tolesnio stebėjimo trukmės mediana – 21,8 mėn.

^e Duomenų rinkimo uždarymo metu (2024 sausio 29 d.).

^f Remiantis stratifikuotu *Cox* regresijos modeliu.

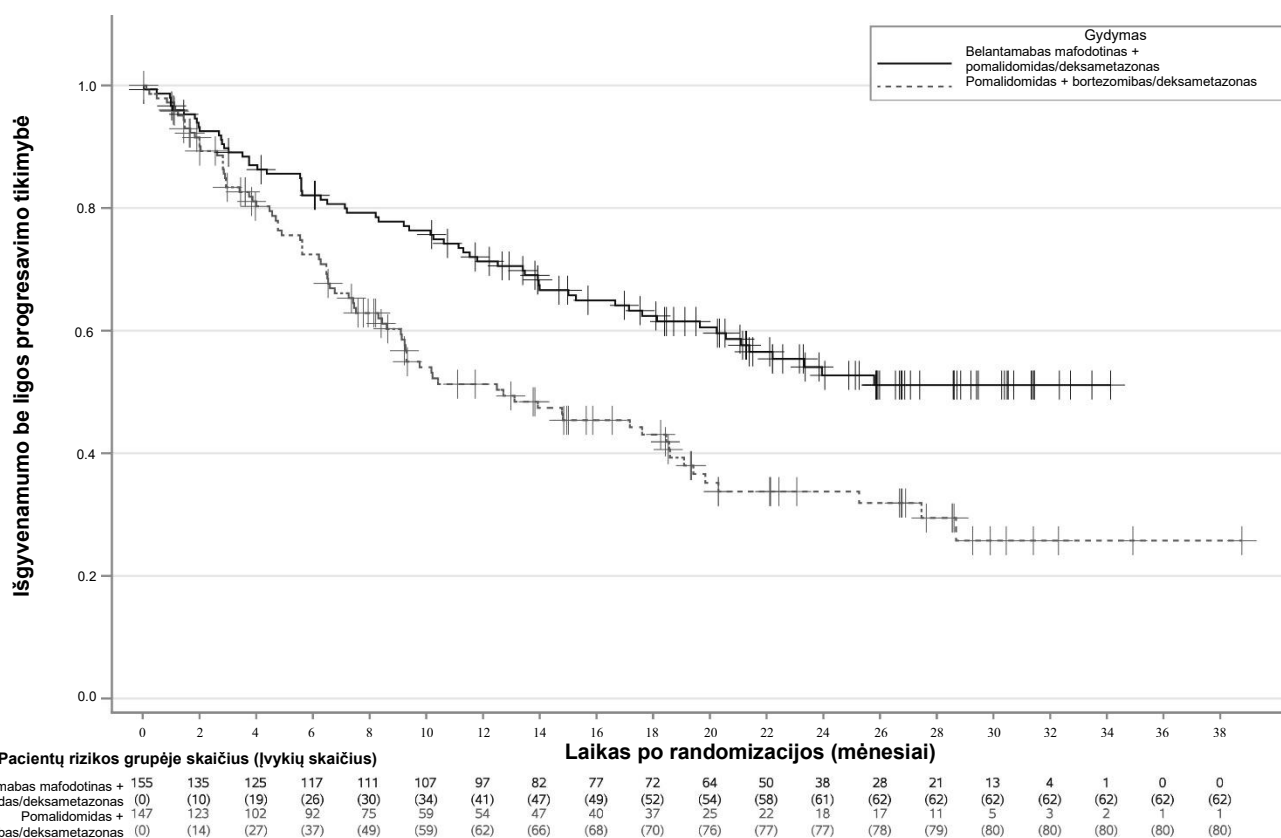
^g Vienpusė p-reikšmė, remiantis stratifikuotu *log-rank* testu.

^h Duomenys nėra statistiškai reikšmingi.

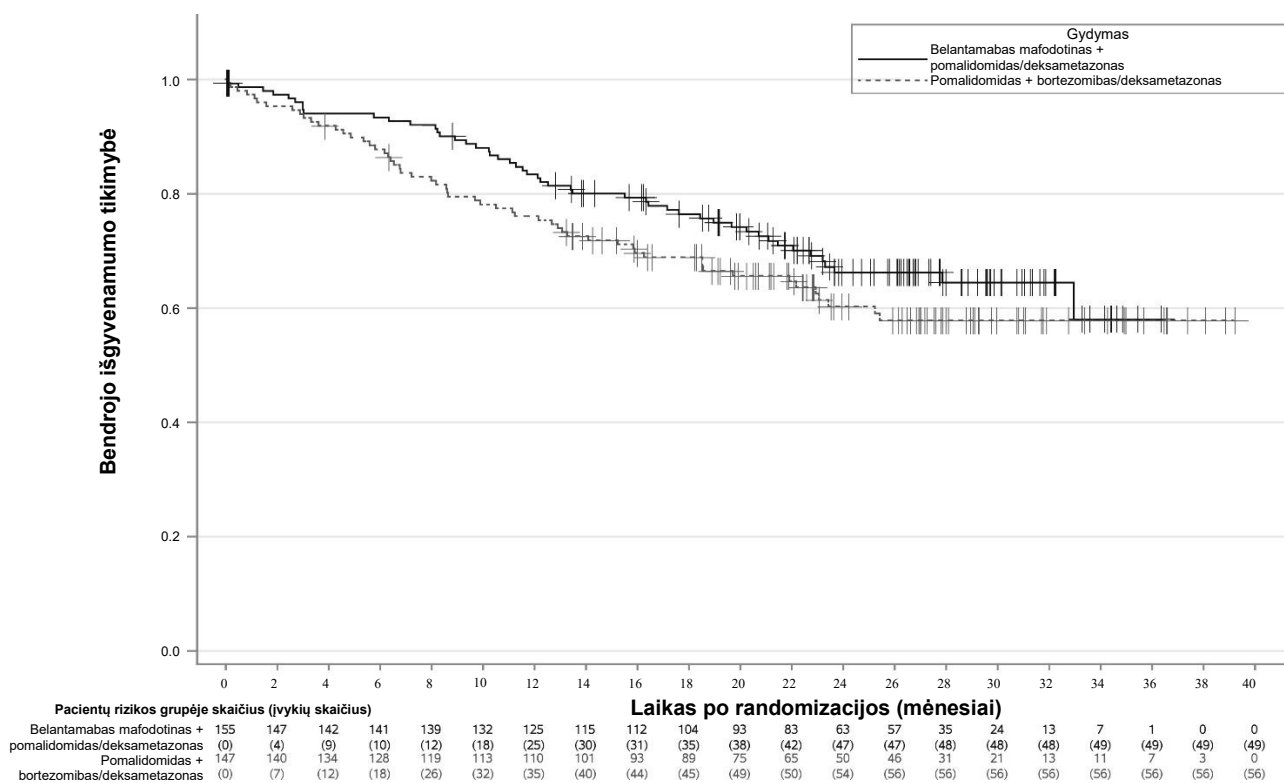
ⁱ Pacientams, kuriems pasireiškė visiškas arba geresnis atsakas.

^j Įvertinta naudojant naujos kartos sekoskaitą (angl. *Next Generation Sequencing, NGS*), esant 10⁻⁵ ribinei vertei.

3 pav. IRC įvertinto išgyvenamumo be ligos progresavimo DREAMM-8 tyrimo metu Kaplan-Meier kreivė



4 pav. Bendrojo išgyvenamumo DREAMM-8 tyrimo metu Kaplan-Meier kreivė



Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Didžiausia belantamabo mafodotino *ADC* koncentracija pasiekama infuzijos pabaigoje arba netrukus po infuzijos pabaigos, o didžiausia *cys-mcMMAF* koncentracija išmatuojama praėjus maždaug 24 val. po dozės suleidimo.

8 lentelėje yra apibūdintos belantamabo mafodotino farmakokinetinės savybės pirmojo 3 savaičių intervalo pabaigoje po 2,5 mg/kg dozės suleidimo 1 ciklo 1-ąją dieną.

8 lentelė. Belantamabo mafodotino farmakokinetinės savybės pirmojo 3 savaičių intervalo pabaigoje^a

	<i>AUC</i> ^b	<i>C</i> _{avg21}	<i>C</i> _{max}	<i>C</i> _{tau}
<i>ADC</i> (%)	3 950 mcg•val./ml (30,6)	7,83 mcg/ml (30,6)	43,7 mcg/ml (22,1)	2,03 mcg/ml (62,5)
<i>cys-mcMMAF</i> (%)	94,2 ng•val./ml (42,3)	0,243 ng/ml (42,4)	0,976 ng/ml (45,3)	–

ADC = angl. *antibody drug conjugate* = antikūnas konjugacijos būdu sujungtas su vaistu. *AUC* = angl. *area under the curve* = plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive. *C*_{avg21} = angl. *belantamab mafodotin average concentration over 21 days* = vidutinė belantamabo mafodotino koncentracija 21-ą parą. *C*_{max} = angl. *maximum plasma concentration* = didžiausia koncentracija plazmoje. *C*_{tau} = angl. *concentration at the end of a dosing interval* = koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje.

^a Pateiktas duomenų geometrinis vidurkis (%CV), remiantis farmakokinetikos (FK) populiacijoje modeliais.

^b *AUC*_(0-21days) atitinka *ADC AUC*, o *AUC*_(0-7days) – *cys-mcMMAF*.

Belantamabo mafodotino (*ADC*) kaupimasis buvo nuo minimalaus iki vidutinio (*C*_{max} 3 ir 1 ciklais santykis buvo 1,13, o *AUC* – 1,58), o *cys-mcMMAF* kaupimasis nežymus, kaip buvo pastebėta klinikinių tyrimų, kurių metu vaistinis preparatas buvo vartojamas kas 3 savaites.

Pasiskirstymas

Nustatyta, kad mažas *cys-mcMMAF* kiekis prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* (70 % neprijungusio, esant 5 ng/ml koncentracijai) ir prisijungimas priklauso nuo koncentracijos.

Remiantis FK populiacijoje analize, belantamabo mafodotino pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (geometrinis *CV* %) pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 10,8 l (22 %).

Biotransformacija

Tikėtina, kad belantamabo mafodotino monokloninio antikūno dalis proteolizės būdu bus suskaidyta į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis veikiant visur esantiems proteoliziniams fermentams. *Cys-mcMMAF* metabolinis klirensas atliekant žmogaus kepenų S9 frakcijos inkubacijos tyrimus buvo ribotas.

Vaistinių preparatų sąveika

Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad *cys-mcMMAF* nėra citochromo P450 fermentų inhibitorius, induktorius ar jautrus substratas, bet yra 1B1 organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptide*, *OATP*) ir *OATP1B3*, su atsparumu įvairiems vaistams susijusių baltymų

(angl. *multidrug resistance-associated protein, MRP*)¹, *MRP2*, *MRP3*, tulžies druskų šalinimo iš ląstelės siurblio (angl. *bile salt export pump, BSEP*) ir galbūt P-glikoproteino (P-gp) substratas. Kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su šių fermentų ar nešiklių inhibitoriais ar induktoriais nesitikima.

Eliminacija

Remiantis pacientų, kuriems buvo skirta monoterapija belantamabu mafodotinu arba belantamabas mafodotinas buvo vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, FK populiacijoje analize, pradinio sisteminio belantamabo mafodotino (*ADC*) klirenso (angl. *clearance, CL*) geometrinis vidurkis (geometrinis *CV* %) buvo 0,901 l per parą (40 %), o pusinės eliminacijos periodas truko 13 parų (26 %). Po gydymo pusiausvyros apykaitos *CL* buvo 0,605 l per parą (43 %) arba maždaug 33 % mažesnis už pradinį sisteminį *CL*, kai pusinės eliminacijos periodas – 17 parų (31 %).

Po pirmojo (1) ciklo dozės suvartojimo su šlapimu išsiskyrė nedidelė nepakitusio *cys-mcMMAF* dalis (maždaug 18 % dozės), o kitų su *MMAF* susijusių metabolitų nebuvo aptikta.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Belantamabo mafodotino farmakokinetika rekomenduojamų dozių ribose yra proporcinga dozei, o klirensas laikui bėgant mažėja.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis 32–89 metų pacientų populiacijos duomenimis, atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, amžius nebuvo reikšmingas kintamasis.

Sutrikusi inkstų funkcija

Belantamabo mafodotino C_{max} ir $AUC_{(0-\tau)}$ pacientų, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant sunkų sutrikimą (aGFG 15-29 ml/min., n = 8), arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (aGFG < 15 ml/min.) ir yra atliekamos dializės (n = 8) arba dializės neatliekamos (n = 5), organizme sudarė maždaug 20 % rodmenų, kurie buvo išmatuoti pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali arba pasireiškia nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG ≥ 60 ml/min., n = 8). *Cys-mcMMAF* C_{max} ir $AUC_{(0-168h)}$ pokyčių kintamumas buvo didesnis (maždaug iki 2 kartų). Bendrai paėmus, inkstų funkcijos sutrikimas nedaro kliniškai reikšmingo poveikio belantamabo mafodotino ar *cys-mcMMAF* farmakokinetinėms savybėms.

Inkstų funkcija (aGFG 12-150 ml/min.) nebuvo reikšmingas kintamasis analizuojant farmakokinetikos duomenis populiacijoje, į kurią buvo įtraukti pacientai, kurių inkstų funkcija yra normali, sergantys nesunkiu (aGFG 60-89 ml/min.), vidutinio sunkumo (aGFG 30-59 ml/min.) ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (aGFG < 30 ml/min., ir nereikia dializės).

Dėl molekulės dydžio nesitikima, kad belantamabas mafodotinas bus pašalintas iš organizmo dializės metu. Laisvas *cys-mcMMAF* gali būti pašalintas iš organizmo dializės metu, bet *cys-mcMMAF* sisteminė ekspozicija yra labai maža ir, remiantis ekspozicijos ir atsako analize, nenustatyta, kad jis būtų susijęs su veiksmingumu ar saugumu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių tyrimų, kuriuose būtų dalyvavę pacientai, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Kepenų funkcija pagal Nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės klasifikaciją nebuvo reikšmingas kintamasis atliekant farmakokinetikos populiacijoje analizę, į kurią buvo įtraukti pacientai, kurių kepenų funkcija yra normali, kuriems pasireiškia nesunkus (bendroji bilirubino koncentracija nuo > VNR iki ≤ 1,5 × VNR ir bet koks AST aktyvumas arba bendroji bilirubino koncentracija ≤ VNR ir AST > VNR) ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendroji bilirubino koncentracija nuo > 1,5 x VNR iki ≤ 3 × VNR ir bet koks AST aktyvumas). Atliekant farmakokinetikos populiacijoje analizę, buvo nedaug duomenų apie pacientus, kuriems

pasireiškia vidutinio sunkumo ($n = 5$) ar sunkus ($n = 1$, bendroji bilirubino koncentracija $> 3 \times \text{VNR}$ ir bet koks AST aktyvumas) kepenų funkcijos sutrikimas.

Kūno masė

Atliekant farmakokinetikos populiacijoje analizę, kūno masė (nuo 37 iki 170 kg) buvo reikšmingas kintamasis, tačiau šis poveikis buvo koreguojamas dozuoiant pagal kūno masei proporcingo dozavimo planą (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologijos ir (ar) farmakologijos tyrimai su gyvūnais

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, pagrindiniai nepageidaujami reiškiniai (tiesiogiai susiję su belantamabu mafodotinu) žiurkėms ir beždžionėms, kurie pasireiškė esant panašiai ekspozicijai į tą, kuri būna vartojant rekomenduojamą gydymą 2,5 mg/kg dozė, buvo padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, kuris kartais buvo susijęs su kepenų ląstelių nekroze (atitinkamai ≥ 10 mg/kg ir ≥ 3 mg/kg), ir padidėjęs alveolinių makrofagų kiekis, susijęs su eozinofiline medžiaga plaučiuose (≥ 3 mg/kg; tik žiurkėms). Dauguma reiškinų gyvūnų organizme buvo susiję su citotoksišku konjugatu, histopatologiniai pokyčiai žiurkių sėklidėse ir plaučiuose buvo negrįžtami.

Buvo pastebėta žiurkių ir triušių pavienių ragenos epitelio ląstelių nekrozė ir (ar) padidėjęs ragenos epitelio ląstelių mitozijų skaičius. Triušiams pasireiškė ragenos stromos uždegimas, susijęs su paviršinėmis drumstimis ir vaskuliarizacija. Belantamabas mafodotinas pateko į organizmo ląsteles mechanizmu, nesusijusiu su *BCMA* receptorių raiška ląstelės membranoje.

Kancerogenezė / mutagenezė

Belantamabas mafodotinas sukėlė genotoksinį poveikį atliekant atrankinį žmogaus limfocitų mikrobranduolių tyrimą *in vitro*, o tai atitinka vaistinio preparato farmakologinį poveikį (veikiant *cys-mcMMAF*, suardomos mikrotubulės), dėl kurio pasireiškia chromosomų skaičiaus anomalijos.

Kancerogeniškumo ar definityvinių genotoksiškumo tyrimų su belantamabu mafodotinu neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų su gyvūnais galimam belantamabo mafodotino poveikiui reprodukcijai ar vystymuisi nustatyti neatlikta. Veikimo mechanizmas – naikinti greitai besidalijančias ląsteles, o tai turėtų daryti įtaką besivystančiam embrionui, kurio ląstelės dalijasi greitai. Be to, gali kilti paveldimų pokyčių paveldimumo rizika dėl chromosomų skaičiaus anomalijų moteriškose lytinėse ląstelėse.

Poveikis vyriškiems ir moteriškiems reprodukcijos organams buvo pastebėtas gyvūnams vartojant 10 mg/kg ar didesnes dozes, t. y. maždaug 4 kartus didesnes už gydymą dozė. Po 3 kasavaitinių dozių žiurkių kiaušidėse buvo pastebėti liuteinizuoti neovuliaciniai folikulai. Žiurkėms vartojant kartotines dozes, buvo pastebėti patinų lytinių organų pokyčiai, kurie buvo nepageidaujami ir progresavo, apėmė ryškia sėklinių kanalėlių degeneraciją ir (ar) atrofiją, kuri dažniausiai buvo negrįžtama dozavimą nutraukus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Trehalozė dihidratas
Dinatrio edetatas
Polisorbatas 80 (E433)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Paruoštas tirpalas po miltelių ištirpinimo

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

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą 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. Jeigu buvo laikytas šaldytuve, prieš vartojimą praskiestam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

Praskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant infuzijos laiką).

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

Blenrep 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo stiklo 6 ml flakonas, kuriame yra 70 mg miltelių, sandariai užkimštas brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio sandarikliu su nuimamu plastikiniu dangteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

Blenrep 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo stiklo 6 ml flakonas, kuriame yra 100 mg miltelių, sandariai užkimštas brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio sandarikliu su nuimamu plastikiniu dangteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Dirbant su Blenrep ir jį ruošiant, reikia elgtis atsargiai. Reikia laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų ruošimo ir tvarkymo procedūrų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

Blenrep yra citotoksiškas vaistinis preparatas nuo vėžio. Būtina laikytis tinkamų tvarkymo procedūrų. Tirpinant miltelius ir praskiedžiant dozavimo tirpalą, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

Reikiamą dozę (mg), bendrą tirpalo tūrį (ml) ir flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal esamą paciento kūno masę (kg).

Miltelių tirpinimas

1. Blenrep flakoną (-us) reikia išimti iš šaldytuvo ir palaikyti maždaug 10 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros.
2. Kiekviename flakone esantį 70 mg turinį reikia sumaišyti su 1,4 ml injekcinio vandens, kad paruošti 50 mg/ml koncentracijos koncentratą. Flakoną atsargiai pasukioti, kad milteliai lengviau ištirptų. Negalima kratyti.
Kiekviename flakone esantį 100 mg turinį reikia sumaišyti su 2 ml injekcinio vandens, kad paruošti 50 mg/ml. Flakoną atsargiai pasukioti, kad milteliai lengviau ištirptų. Negalima kratyti.
3. Reikia apžiūrėti, ar ištirpinus miltelius paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Ištirpinus miltelius, paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba opalescuojantis, nuo bespalvės iki geltonos arba rudos spalvos. Pastebėjus pašalinių dalelių, išskyrus permatomas arba baltas baltymines daleles, paruoštą tirpalą reikia išmesti.

Praskiedimas

1. Iš kiekvieno flakono reikia ištraukti apskaičiuotai dozei reikalingą koncentrato kiekį.
2. Reikiamą Blenrep kiekį reikia suleisti į infuzinį maišelį, kuriame yra 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Praskiestą tirpalą reikia sumaišyti, atsargiai pavartant. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,2 mg/ml iki 2 mg/ml. Negalima kratyti.
3. Flakone likusį nepanaudotą paruoštą Blenrep tirpalą reikia išmesti.

Jeigu praskiestas tirpalas iš karto nevartojamas, iki vartojimo jį galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jei vaistinis preparatas buvo laikytas šaldytuve, prieš vartojimą 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).

Vartojimas

1. Praskiestą tirpalą reikia suleisti tik infuzijos būdu į veną per maždaug 30 minučių, naudojant infuzinį rinkinį, pagamintą iš polivinilchlorido arba poliolefino. Tuo atveju, kai vartojimo laikas gali būti ilgesnis nei 30 minučių, negalima viršyti leistinos 6 valandų vartojimo trukmės, įskaitant ir dozės paruošimą ir vartojimą.
2. Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia. Vis dėlto, jeigu praskiestas tirpalas yra filtruojamas, rekomenduojama naudoti 0,2 µm arba 0,22 µm polietersulfono (PES) filtrą.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Airija
D24 YK11

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Blenrep 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
EU/1/25/1948/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://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**

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

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 (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

Prieš pateikiant Blenrep į kiekvienos Valstybės narės rinkas, Registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija suderinti edukacinės medžiagos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje Valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Blenrep, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, tikėtina, skirs arba išduos Blenrep, ir pacientai, kuriems Blenrep bus skiriamas, turėtų galimybę susipažinti su toliau išvardyta edukacine medžiaga ir (arba) gautų toliau išvardytą edukacinę medžiagą, kuri turi būti platinama su nacionaline kompetentinga institucija suderintais platinimo būdais.

- Sveikatos priežiūros specialistams skirta edukacinė medžiaga
- Pacientams skirta edukacinė medžiaga
- Paciento kortelė

Sveikatos priežiūros specialistams skirtoje edukacinėje medžiagoje yra pateikiama toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Išsami informacija apie belantamabo mafodotino poveikį akims, įskaitant tinkamą klasifikavimą.
- Būtinų akių tyrimų, kurie turi būti atlikti belantamabą mafodotiną vartojantiems pacientams prieš kiekvieną iš pirmųjų 4 belantamabo mafodotino dozių ir vėliau pagal klinikines indikacijas, aprašymas:
 - Tyrimas plyšine lempa, kad būtų gauta išsami informacija apie belantamabo mafodotino poveikį akiai, įskaitant ragenos tyrimo duomenis, tokius kaip paviršinė taškinė keratopatija, į mikrocistas panašius epitelio pokyčius ir drumstis, kai kartu yra arba nėra regos aštrumo pokyčių.
 - Geriausiai koreguoto regos aštrumo išmatavimas, kad būtų galima išmatuoti bet kurių ragenos tyrimų duomenų įtaką regos aštrumui.
- Pagrindinė informacija, kurią reikia perduoti konsultuojant pacientus:
 - Paaiškinti pacientams, kad gydymo metu gali pasireikšti nepageidaujamų akių reakcijų.
 - Pacientams reikia patarti, kad gydymo metu bent 4 kartus per parą lašintų į akis dirbtines ašaras be konservantų.
 - Pacientai turėtų vengti naudoti kontaktinius lęšius iki gydymo pabaigos.
 - Jeigu atsiranda nepageidaujamų akių reakcijų, pacientus turi konsultuoti hematologas ir (ar) onkologas.

Pacientams skirtoje edukacinėje medžiagoje yra pateikiama toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Akių sutrikimų, apie kuriuos buvo pranešta vartojant belantamabą mafodotiną ir kurie gali pasireikšti gydymo metu, aprašymas.
- Akys turi būti tiriamos prieš kiekvieną iš pirmųjų 4 belantamabo mafodotino dozių ir vėliau pagal klinikines indikacijas.
- Pagrindinės žinios apie akies anatomiją ir fiziologiją bei akių tyrimų aprašymas.
- Pacientams, kuriems kyla su akimis susijusių problemų, gydymo belantamabu mafodotinu metu gali prireikti keisti dozę. Tai reiškia, kad gali tekti mažinti dozę arba koreguoti laikotarpio tarp dozių trukmę. Gydytojas taip pat gali nurodyti apsilankyti pas akių priežiūros specialistą.
- Hematologui ir (ar) onkologui reikia pasakyti apie bet kokias regos arba akių problemas.
- Jeigu vartojant belantamabą mafodotiną sutrinka rega, reikia kreiptis į savo hematologą ir (ar) onkologą.
- Jūsų gydytojas nurodys Jums gydymo metu lašinti į akis dirbtinių ašarų akių lašus be konservantų. Vartokite juos taip, kaip nurodyta.
- Akių lašų vartojimo ir apsilankymų žymėjimo priemonė.

Paciento kortelėje yra pateikiama toliau išvardyta pagrindinė informacija.

- Nurodoma, kad pacientas yra gydomas belantamabu mafodotinu, kuris, kaip žinoma, gali sukelti pavojingą poveikį akims (įskaitant keratopatiją), ir pateikiama kontaktinė gydymą skyrusio hematologo ir (ar) onkologo bei ECP informacija.
- Reikia pateikti gydytojui reguliaraus stebėjimo apsilankymų metu.
- Pacientai paciento kortelę turi pateikti vaistininkui, kad jis išduotų dirbtines ašaras be konservantų, kurias galėtumėte vartoti pagal nurodymus.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BLNREP 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
belantamabas mafodotinas

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

Kiekviename flakone yra 70 mg belantamabo mafodotino (50 mg/ml po miltelių ištirpinimo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citratas dihidratas, citrinų rūgštis monohidratas, trehalozė dihidratas, dinatrio edetatas, polisorbatas 80. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Po ištirpinimo ir praskiedimo suleisti į veną infuzijos būdu.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

Norėdami atidaryti, spauskite čia.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksiškas: 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Airija, D24 YK11

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1948/001

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 70 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)

70 mg

6. KITA

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 (50 mg/ml po miltelių ištirpinimo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citratas dihidratas, citrinų rūgštis monohidratas, trehalozė dihidratas, dinatrio edetatas, polisorbatas 80. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Po ištirpinimo ir praskiedimo suleisti į veną infuzijos būdu.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

Norėdami atidaryti, spauskite čia.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksiškas: 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Airija, D24 YK11

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1948/002

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Blenrep 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui **Blenrep 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 kokį 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 arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Blenrep ir kam jis vartojamas

Blenrep sudėtyje yra veikliosios medžiagos belantamabo mafodotino. Jis vartojamas kartu su kitais vaistais vėžiui gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems kaulų čiulpų vėžiu, kuris vadinamas daugine mieloma.

Belantamabas mafodotinas yra sudarytas iš *monokloninio antikūno*, sujungto su ląstelėms toksiška (citotoksiška) medžiaga (tam tikro tipo vaistas vėžiui gydyti). Monokloninis antikūnas – tai baltymas, sukurtas taip, kad Jūsų organizme atpažintų dauginės mielomos ląsteles ir prie jų prisijungtų. Prisijungus prie vėžio ląstelių, citotoksiška medžiaga atsipalaiduoja ląstelėse ir jas sunaikina.

Blenrep bus Jums vartojamas kartu su kitais vaistais vėžiui gydyti, kuriais gydoma dauginė mieloma:

- bortezomibu ir deksametazonu, arba
- pomalidomidu ir deksametazonu.

Svarbu, kad perskaitytumėte šių kitų vaistų pakuotės lapelius (informaciją pacientui). Jeigu kiltų kokių nors klausimų apie šiuos vaistus, klauskite savo gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Blenrep

Blenrep vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija belantamabui mafodotinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
→ Jeigu galvojate, kad tai tinka Jums, **pasitarkite su savo gydytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Blenrep, jeigu yra toliau nurodytų aplinkybių.

Akių problemos

Šis vaistas gali pažeisti Jūsų akių paviršių ir dėl to gali pakisti rega, galite neryškiai matyti ar gali išsausėti akys.

Prieš kiekvieną iš pirmųjų 4 šio vaisto dozių akių gydytojas turės patikrinti Jūsų akis. Jūsų gydytojas gali paskirti Jums papildomus akių tyrimus gydymo Blenrep metu. Net jeigu atrodo, kad matote gerai, gydymo šiuo vaistu metu svarbu pasitikrinti akis, nes kai kurie pokyčiai gali pasireikšti be simptomų ir gali būti pastebėti tik akių tyrimo metu.

→ Gydymo metu **negalima naudoti kontaktinių lęšių**, nebent taip nurodė Jūsų akių gydytojas.

Gydytojas paprašys Jūsų bent 4 kartus per dieną vartoti akių lašus, vadinamus dirbtinėmis ašaromis be konservantų, kad sudrėkintumėte ir suteptumėte akis. Turite juos vartoti taip, kaip nurodyta.

Pastebėję regos pokyčių, apie tai pasakykite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba pakeisti intervalą tarp dozių. Gydytojas taip pat gali paprašyti Jūsų apsilankyti pas akių gydytoją.

→ Jeigu neryškiai matote arba kilo kitokių akių problemų, **kreipkitės į savo gydytoją**.

Nenormalus mėlynių atsiradimas ir kraujavimas

Blenrep gali sumažinti kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, kurios padeda Jūsų kraujui krešėti, kiekį.

Mažo trombocitų kiekio (*trombocitopenijos*) simptomai yra:

- nenormalus mėlynių atsiradimas ir kraujavimas,
- ilgesnis nei įprastai kraujavimas po kraujo tyrimo ar odos įpjovimo,
- kraujavimas Jums iš nosies ar dantenuų arba pavojingesnis kraujavimas.

Prieš Jums pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo Blenrep metu Jūsų gydytojas nurodys Jums atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar Jūsų trombocitų kiekis yra normalus.

→ Jeigu pasireiškia neįprastas kraujavimas arba atsirado mėlynių ar kokių nors simptomų, kurie Jus neramina, **apie tai pasakykite savo gydytojui**.

Su infuzija susijusios reakcijos

Blenrep sulašinamas (*suleidžiama infuzijos būdu*) į veną. Kai kuriems žmonėms, kuriems leidžiamos infuzijos, pasireiškia *su infuzija susijusios reakcijos*. Šios reakcijos gali pasireikšti infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos. Retais atvejais gali pasireikšti sunki alerginė reakcija, dėl kurios gali patinti veidas, lūpos, burna, liežuvis ar gerklė, pasunkėti rijimas ar kvėpavimas arba atsirasti niežtintysis išbėrimas (*dilgėlinė*).

→ Daugiau su infuzija susijusios reakcijos požymių žr. 4 skyriuje.

→ Jeigu galvojate, kad Jums pasireiškė alerginė reakcija, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

Jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi reakcija į šio vaisto infuziją arba kurią nors kitą vaistą:

→ prieš leidžiant kitą infuziją, **apie tai pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui**.

Plaučių uždegimas (pneumonitas)

Kai kuriems Blenrep vartojantiems žmonėms pasireiškė sunkus ir gyvybei pavojingas plaučių uždegimas (*pneumonitas*).

Plaučių uždegimas gali pasireikšti tokiais simptomais:

- kvėpavimo pasunkėjimas;

- krūtinės skausmas;
- naujai atsiradęs arba pasunkėjęs kosulys.

Jeigu Jums pasireikštų pneumonito simptomai, Jūsų gydytojas gali nuspręsti atidėti vartojimą arba nutraukti gydymą Blenrep.

→ Jeigu kilo plaučių problemų arba atsirado su kvėpavimu susijusių simptomų, dėl kurių nerimaujate, **apie tai pasakykite savo gydytojui.**

Jeigu esate arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito B infekcija

Jeigu galite būti arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito B infekcija, **apie tai pasakykite savo gydytojui.** Vartojant šį vaistą, infekcija gali atsinaujinti. Prieš gydymą ir gydymo metu Jūsų gydytojas gali patikrinti, ar nėra infekcijos požymių.

→ **Pasakykite savo gydytojui** pastebėję bet kurį iš išvardytų požymių ar simptomų: stiprėjantis nuovargis, odos ar baltosios akių dalies pageltimas, tamsus šlapimas. Jeigu Jums pasireiškia hepatito B infekcijos simptomai, gydytojas gali nuspręsti atidėti arba nutraukti gydymą Blenrep.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Blenrep

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

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Nežinoma, ar Blenrep veikia negimusį vaisių. Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

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

→ tai prieš vartodama šį vaistą, **pasitarkite su savo gydytoju.**

Jeigu esate moteris, kuri gali pastoti:

- Jūsų gydytojas paprašys, kad prieš pradėdama gydymą Blenrep, atliktumėte nėštumo testą;
- turite naudoti veiksmingą **apsaugos nuo nėštumo metodą** (*kontracepciją*) gydymo metu ir 4 mėnesius po paskutiniosios Blenrep dozės suleidimo.

Jeigu esate vyras, galintis susilaukti vaikų:

- turite naudoti veiksmingą **apsaugos nuo nėštumo metodą** (*kontracepciją*) gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutiniosios Blenrep dozės suleidimo.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Blenrep išsiskiria į motinos pieną. Negalima žindyti gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutiniosios Blenrep dozės suleidimo.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Vaisingumas

Vyras ir moterims, kurie bus gydomi šiuo vaistu ir nori susilaukti vaikų, rekomenduojama konsultuotis dėl vaisingumo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Blenrep gali sutrikdyti regą, o tai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

→ Jeigu abejojate, ar Jūsų rega nesutriko, **vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima**. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju.

Blenrep sudėtyje yra polisorbato ir natrio

Kiekviename šio vaisto 70 mg flakone yra 0,28 mg polisorbato 80 (E433), o 100 mg flakone – 0,4 mg polisorbato 80 (E433), tai atitinka 0,2 mg/ml kiekviename flakone. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

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

3. Kaip vartoti Blenrep

Tikslią Blenrep dozę nustatytas Jūsų gydytojas. Dozė yra apskaičiuojama pagal Jūsų kūno masę.

Blenrep skiriamas vartoti kartu su kitais vaistais daiginei mielomai gydyti.

- Jeigu vartojamas kartu su bortezomibu ir deksametazonu, rekomenduojama pradinė Blenrep dozė yra 2,5 mg kilogramui Jūsų kūno masės kas 3 savaites.
- Jeigu vartojamas kartu su pomalidomidu ir deksametazonu, rekomenduojama pradinė Blenrep dozė yra 2,5 mg kilogramui Jūsų kūno masės leidžiant pirmąją dozę, po to – po 1,9 mg kilogramui Jūsų kūno masės kas 4 savaites.

Šį vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytojas lašelinės (*infuzijos*) į veną būdu per 30 minučių.

Gydytojas su Jumis aptars, kiek procedūrų reikės atlikti. Gydymas bus tęsiamas tol, kol liga pasunkės arba pasireikš nepriimtinas šalutinis poveikis. Gydytojas su Jumis aptars gydymo trukmę.

Prieš Jums leidžiant infuziją, turite vartoti sutepamuosius ir drėkinamuosius akių lašus (*dirbtines ašaras be konservantų*). Gydymo Blenrep metu akių lašus turite ir toliau vartoti ne mažiau kaip 4 kartus per dieną.

→ **Perskaitykite informaciją**, pateiktą šio pakuotės lapelio 2 skyriuje skyrelyje „Akių problemos“.

Ką daryti pavartojus per didelę Blenrep dozę

Šį vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytojas. Mažai tikėtina atveju, jeigu Jums būtų suleista per didelė dozė (perdozavimas), Jūsų gydytojas stebės, ar neatsiranda šalutinio poveikio.

Pamiršus pavartoti Blenrep

Kad gydymas būtų veiksmingas, labai svarbu atvykti į visus apsilankymus. Jeigu apsilankymą praleidote, kuo greičiau suderinkite kitą.

→ Kuo greičiau susisiekite su savo gydytoju arba ligonine ir suderinkite naują apsilankymo laiką.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Pavojingas šalutinis poveikis

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti pavojingas. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė toliau išvardytas pavojingas šalutinis poveikis.

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų.

- COVID-19. Simptomai gali būti:
 - karščiavimas;
 - šaltkrėtis;
 - kosulys;
 - gerklės skausmas;
 - nosies užsikimšimas ar skystos išskyros iš nosies;
 - naujai išnykęs skonio ir kvapo jutimas.
- Plaučių infekcija (*pneumonija*). Simptomai gali būti:
 - dusulys;
 - krūtinės skausmas;
 - naujai atsiradęs arba pasunkėjęs kosulys.
- Nenormalus mėlynių atsiradimas ir kraujavimas dėl mažo kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, kurie padeda krešėti kraujui, kiekio (*trombocitopenija*).

➔ **Perskaitykite informaciją**, pateiktą šio pakuotės lapelio 2 skyriuje skyrelyje „Nenormalus mėlynių atsiradimas ir kraujavimas“.

- Mažas baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekis (*neutropenija*). Tai gali didinti infekcijų riziką. Simptomai gali būti:
 - karščiavimas;
 - šaltkrėtis;
 - nuovargio jutimas.
- Karščiavimas (*pireksija*). Simptomai gali būti:
 - šaltkrėtis;
 - paraudimas.

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų.

- COVID-19 sukelta plaučių infekcinė liga (*pneumonija*). Simptomai gali būti:
 - kvėpavimo pasunkėjimas arba kvėpavimo sutrikimai;
 - kosulys;
 - krūtinės skausmas;
 - karščiavimas;
 - labai didelis nuovargis;
 - sumišimas.
- Su infuzija susijusios reakcijos
Kai kuriems žmonėms leidžiant infuziją, gali pasireikšti alerginės reakcijos. Dažniausiai jos pasireiškia per keletą minučių, bet gali pasireikšti ir praėjus 24 valandoms po gydymo. Simptomai gali būti:
 - paraudimas;
 - šaltkrėtis;
 - karščiavimas;
 - kvėpavimo pasunkėjimas;
 - dažnas širdies plakimas;
 - staigus kraujospūdžio sumažėjimas.

➔ Jeigu manote, kad Jums galėjo pasireikšti tokia reakcija, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Kepenų kraujagyslių sutrikimas (*portosinusoidinių kraujagyslių sutrikimas*). Tai gali sukelti:
 - kepenų funkcijos kraujo tyrimų rodmenų sutrikimus ir ilgalaikes problemas, pavyzdžiui: kraujospūdžio padidėjimą pilvo ertmės kraujagyslėse (*portinė hipertenzija*);
 - burną su skrandžiu jungiančio vamzdelio (stemplės) kraujagyslių išsiplėtimą (*varikozė*); arba
 - skysčių kaupimąsi pilvo ertmėje, dėl kurio gali pasireikšti pilvo skausmas, kūno masės padidėjimas arba pilvo padidėjimas (*ascitas*).

Kitas šalutinis poveikis

Apie toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius buvo pranešta Blenrep vartojant kartu su bortezomibu ir deksametazonu arba Blenrep vartojant kartu su pomalidomidu ir deksametazonu. Jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, apie tai pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Akių sutrikimai, įskaitant:
 - neryškų matymą,
 - akies paviršiaus pokyčius,
 - išsausėjusias akis,
 - jautrumą šviesai (*fotofobija*),
 - jausmą, kad kažkas įkrito į akį (svetimkūnio akyse pojūtis),
 - akies dirginimą,
 - akies skausmą,
 - regos susilpnėjimą,
 - lęšiuko drumstis (*katarakta*).

➔ **Perskaitykite informaciją**, pateiktą šio pakuotės lapelio 2 skyriuje skyrelyje „Akių problemos“.

- Peršalimas ar į peršalimą panašūs simptomai, tokie kaip kosulys, skystos išskyros iš nosies ar gerklės skausmas (*viršutinių kvėpavimo takų uždegimas*).
- Mažas kraujo ląstelių, kurios perneša kraujyje deguonį, kiekis (*anemija*) ir dėl to juntamas silpnumas bei nuovargis.
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų), kurios padeda organizmui kovoti su infekcijomis, kiekis (*limfopenija*).
- Negalėjimas užmigti ir miegoti, bloga miego kokybė (*nemiga*).
- Nervų pažeida (*neuropatijos*).
- Kosulys.
- Viduriavimas.
- Pykinimas.
- Vidurių užkietėjimas.
- Nenormalūs kraujo tyrimų (*alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės ir gamagliutamiltransferazės*) rodmenys, rodantys kepenų sutrikimus.
- Sąnarių skausmas.
- Nugaros skausmas.
- Nuovargio jautimas (*nuovargis*).

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Kitos akių problemos, įskaitant:
 - sustiprėjusį ašarų išsiskyrimą (*ašarojimas*),
 - dvejinimąsi akyse (*diplopija*),
 - akių niežėjimą,
 - diskomfortą akyse,

- akių opas, kurių gali atsirasti kartu su infekcija (*ragenos opa*),
- regos sutrikimus.
- Kūno dalių, kuriose yra kaupiamas ir per kurias yra išskiriamas šlapimas, infekcija (*šlapimo takų infekcija*).
- Kvėpavimo takų plaučiuose infekcija (*bronchitas*).
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių (*leukocitų*), kurios padeda kovoti su infekcijomis, kiekis (*leukopenija*).
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis, pasireiškiantis kartu su karščiavimu (*febrilinė neutropenija*).
- Mažos antikūnų, vadinamų imunoglobuliniais, kurie padeda kovoti su infekcijomis, koncentracijos kraujyje (*hipogamaglobulinemija*).
- Apetito sumažėjimas.
- Kvėpavimo pasunkėjimas (*dusulys*).
- Vėmimas.
- Išbėrimas.
- Nenormalus kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje.
- Putojantis, putotas ar burbuliuojantis šlapimas – tai rodo, kad šlapime yra daug baltymų (*albuminurija*).
- Silpnumas (*astenija*).

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas, jeigu anksčiau sirgote hepatitu B.
- ➔ **Perskaitykite informaciją**, pateiktą šio pakuotės lapelio 2 skyriuje skyrelyje „Jeigu esate arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito B infekcija“.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, krūtinės skausmai ir kosulys dėl plaučių uždegimo (*pneumonitas*).
- ➔ **Perskaitykite informaciją**, pateiktą šio pakuotės lapelio 2 skyriuje skyrelyje „Plaučių uždegimas“.

Kitas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta (dažnis nežinomas)

- Sumažėjęs akies ragenos (prieš akį esančio skaidraus sluoksnio, kuris dengia vyzdį ir rainelę) jautrumas (*hipoestezija*).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba 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

Už šio vaisto laikymą ir tinkamą nesuvaroto preparato sunaikinimą yra atsakingas gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Toliau pateikta informacija yra skirta sveikatos priežiūros specialistams.

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).

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

Praskiestą tirpalą iki vartojimo galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Negalima užšaldyti. Jeigu buvo laikytas šaldytuve, prieš vartojimą praskiestam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Praskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C–25 °C) ne ilgiau kaip 6 valandas.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Blenrep sudėtis

Veiklioji medžiaga – belantamabas mafodotinas. Viename miltelių flakone yra atitinkamai 70 mg arba 100 mg belantamabo mafodotino. Miltelius ištirpinus, viename gauto tirpalo mililitre yra 50 mg belantamabo mafodotino.

Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas dihidratas, citrinų rūgštis monohidratas (E330), trehalozė dihidratas, dinatrio edetatas ir polisorbato 80 (E433) (žr. 2 skyriuje „Blenrep sudėtyje yra polisorbato ir natrio“).

Blenrep išvaizda ir kiekis pakuotėje

Blenrep 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui) ir Blenrep 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui) tiekiami nuo baltos iki geltonos spalvos miltelių pavidalu stiklo flakonuose su guminiu kamščiu ir nuimamu plastikiniu dangteliu. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra po vieną flakoną.

Registruotojas

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Airija
D24 YK11

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

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 Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services 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

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Žingsnis po žingsnio vartojimo, tvarkymo, paruošimo ir skyrimo instrukcijos

Paciento byloje turi būti aiškiai užrašytas vartojamo vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris.

Dirbant su Blenrep ir jį ruošiant, reikia elgtis atsargiai. Reikia laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų ruošimo ir tvarkymo procedūrų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

Blenrep yra citotoksiškas vaistinis preparatas nuo vėžio. Būtina laikytis tinkamų tvarkymo procedūrų. Tirpinant miltelius ir praskiedžiant dozavimo tirpalą, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

Reikiamą dozę (mg), bendrą tirpalo tūrį (ml) ir flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal esamą paciento kūno masę (kg).

Miltelių tirpinimas

1. Blenrep flakoną (-us) reikia išimti iš šaldytuvo ir palaikyti maždaug 10 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros.
2. Kiekviename flakone esantį **70 mg** turinį reikia sumaišyti su **1,4 ml** sterilus injekcinio vandens, kad paruošti 50 mg/ml koncentracijos koncentratą. Flakoną atsargiai pasukti, kad milteliai lengviau ištirtų. Negalima kratyti.
Kiekviename flakone esantį **100 mg** turinį reikia sumaišyti su **2 ml** sterilus injekcinio vandens, kad paruošti 50 mg/ml. Flakoną atsargiai pasukti, kad milteliai lengviau ištirtų. Negalima kratyti.
3. Reikia apžiūrėti, ar ištirpinus miltelius paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Ištirpinus miltelius paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba opalescuojantis, nuo bespalvės iki geltonos arba rudos spalvos. Pastebėjus pašalinių dalelių, išskyrus permatomas arba baltas baltymines daleles, paruoštą tirpalą reikia išmesti.

Praskiedimo vartojimui į veną instrukcijos

1. Iš kiekvieno flakono reikia ištraukti apskaičiuotai dozei reikalingą koncentrato kiekį.
2. Reikiamą Blenrep kiekį reikia suleisti į infuzinį maišelį, kuriame yra 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Praskiestą tirpalą reikia sumaišyti, atsargiai pavartant. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,2 mg/ml iki 2 mg/ml. Negalima kratyti.
3. Flakone likusį nepanaudotą paruoštą Blenrep tirpalą reikia išmesti.

Jeigu praskiestas tirpalas iš karto nevertojamas, iki vartojimo jį galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jei vaistinis preparatas buvo laikytas šaldytuve, prieš vartojimą 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 tik infuzijos būdu į veną per maždaug 30 minučių, naudojant infuzinį rinkinį, pagamintą iš polivinilchlorido arba poliolefino. Tuo atveju, kai vartojimo laikas gali būti ilgesnis nei 30 minučių, negalima viršyti leistinos 6 valandų vartojimo trukmės, įskaitant ir dozės paruošimą ir vartojimą.
2. Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia. Vis dėlto, jeigu praskiestas tirpalas yra filtruojamas, rekomenduojama naudoti 0,2 µm arba 0,22 µm polietersulfono (PES) filtrą.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.