

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BLNREP 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens pulvera flakons satur 100 mg belantamaba mafodotīna (*belantamabum mafodotinum*).

Pēc pagatavošanas šķīdums satur 50 mg belantamaba mafodotīna vienā ml.

Belantamaba mafodotīns ir antivielas-zāļu konjugāts, kas satur belantamabu, afukozilētu humanizētu ar maleimidokaproilmonometilauristatīnu F (*maleimidocaproyl monomethyl auristatin F; mcMMAF*) konjugētu, specifisku pret B šūnu nobriešanas antigēnu (*B cell maturation antigen, BCMA*) vērstu monoklonālu IgG1k antivielu, kas iegūta zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnu līnijā, izmantojot rekombinantas DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Liofilizēts balts līdz dzeltens pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

BLNREP monoterapijas veidā ir indicēts multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz četrus terapijas līdzekļus un kuriem slimība ir refraktāra pret vismaz vienu proteasomu inhibitoru, vienu imūnmodulējošu līdzekli un pret anti-CD38 monoklonālu antivielu un kuriem ir pierādīta slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar BLNREP jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

Ieteicamā atbalstošā aprūpe

Terapijas sākumā, pirms turpmākajiem 3 terapijas cikliem un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai terapijas laikā oftalmologam jāizmeklē pacienta acis (tai skaitā jānosaka redzes asums un jāveic izmeklēšana ar spraugas lampu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstiem jāiesaka pacientiem lietot konservantus nesaturošas mākslīgās asaras vismaz 4 reizes dienā, sākot ar pirmo infūzijas dienu un turpinot līdz terapijas pabeigšanai, jo tās var mazināt ar radzeni saistītos simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar sausās acs simptomiem var apsvērt papildu terapiju atbilstoši viņu oftalmologa ieteikumiem.

Devas

Ieteicamā deva ir 2,5 mg/kg BLENREP intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Ieteikumi par devas pielāgošanu ar radzeni saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā ir sniegti 1. tabulā. 2. tabulā sniegti ieteikumi par devas pielāgošanu citu nevēlamu blakusparādību gadījumā.

Ar radzeni saistīto nevēlamo blakusparādību ārstēšana

Ar radzeni saistītās nevēlamās blakusparādības var ietvert atrades acu izmeklēšanas laikā un/vai redzes asuma izmaiņas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pirms zāļu lietošanas ārstējošam ārstam jāiepazīstas ar pacienta acu izmeklēšanas rezultātiem un jānosaka BLENREP deva atbilstoši ziņojumā smagāk skartajai acij norādītajai augstākai kategorijai, jo abas acis var nebūt skartas vienlīdz smagi (1. tabula).

Acu izmeklēšanas laikā oftalmologam ir jāvērtē šādi rādītāji:

- radzenes izmeklēšanas atrade(-es) un labākā koriģētā redzes asuma (*best corrected visual acuity; BCVA*) samazināšanās;
- ja *BCVA* ir samazinājies, jānosaka radzenes izmeklēšanas atražu saistība ar BLENREP;
- ārstējošam ārstam jāpaziņo šīs izmeklēšanas atrades un *BCVA* augstākās kategorijas vērtējums.

1. tabula. Devas pielāgošana ar radzeni saistītu nevēlamo blakusparādību gadījumā

Kategorija^a	Acu izmeklēšanas atrades	Ieteicamā devas pielāgošana
Vieglas izmaiņas	<i>Radzenes izmeklēšanas atrade(-es)</i> Viegla virspusēja keratopātija ^b <i>BCVA izmaiņas</i> Samazināšanās no sākotnējā stāvokļa par 1 līniju Snellena redzes asuma tabulā	Turpināt ārstēšanu ar pašreiz lietoto devu
Vidēji smagas izmaiņas	<i>Radzenes izmeklēšanas atrade(-es)</i> Vidēji smaga virspusēja keratopātija ^c <i>BCVA izmaiņas</i> Samazināšanās no sākotnējā stāvokļa par 2 vai 3 līnijām (un redzes asums pēc Snellena tabulas nav sliktāks par 20/200)	Pārtraukt ārstēšanu, līdz uzlabojas izmeklēšanas atrades un <i>BCVA</i> , un izmaiņas ir vieglas vai vēl mazākas. Apsvērt ārstēšanas atsākšanu samazinātā devā 1,9 mg/kg
Smagas izmaiņas	<i>Radzenes izmeklēšanas atrade(-es)</i> Smaga virspusēja keratopātija ^d Radzenes epitēlija defekts ^e <i>BCVA izmaiņas</i> Samazināšanās no sākotnējā stāvokļa par vairāk nekā 3 līnijām Snellena redzes asuma tabulā	Pārtraukt ārstēšanu, līdz uzlabojas izmeklēšanas atrades un <i>BCVA</i> , un izmaiņas ir vieglas vai vēl mazākas. Ja simptomi pastiprinās un nav atbildes reakcijas uz atbilstošu ārstēšanu, jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana

- ^a Smaguma kategorija ir definēta atbilstoši smagāk skartajai acij, jo abas acis var nebūt skartas vienlīdz smagi.
- ^b Viegla virspusēja keratopātija (dokumentēta tās pastiprināšanās kopš terapijas sākuma), ar vai bez simptomiem.
- ^c Vidēji smaga virspusēja keratopātija – kopā ar plankumveida mikrocistām līdzīgiem izgulsnējumiem vai bez tiem, subepiteliālu (perifēru) aizēnojumu vai jaunu perifēru stromas apduļķojumu.
- ^d Smaga virspusēja keratopātija kopā ar difūziem mikrocistām līdzīgiem izgulsnējumiem vai bez tiem, skarot radzenes centrālo daļu, subepiteliālu (centrālu) aizēnojumu vai jaunu centrālu stromas apduļķojumu.
- ^e Radzenes defekts var izraisīt radzenes čūlas. Tās oftalmologam jāārstē nekavējoties un atbilstoši klīniskām indikācijām.

2. tabula. Devas pielāgošana citu nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Ieteicamā devas pielāgošana
Trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	2. - 3. pakāpe: trombocītu skaits no 25 000 līdz 75 000 mikrolitrā	Apsvērt BLENREP lietošanas pārtraukšanu un/vai BLENREP devas samazināšanu līdz 1,9 mg/kg
	4. pakāpe: trombocītu skaits mazāks par 25 000 mikrolitrā	Pārtraukt BLENREP lietošanu, līdz trombocītu skaits palielinās līdz 3. pakāpei vai vairāk. Apsvērt terapijas atsākšanu samazinātā devā 1,9 mg/kg
Ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	2. pakāpe (vidēji smaga)	Pārtraukt infūziju un nodrošināt atbalstošu ārstēšanu. Tiklīdz simptomi izzūd, atsākt terapiju, infūzijas ātrumu samazinot par vismaz 50 %
	3. vai 4. pakāpe (smaga)	Pārtraukt infūziju un nodrošināt atbalstošu ārstēšanu. Tiklīdz simptomi izzūd, atsākt terapiju, infūzijas ātrumu samazinot par vismaz 50 %. Ja rodas anafilaktiska vai dzīvībai bīstama infūzijas izraisīta reakcija, pilnīgi jāpārtrauc infūzija un jāuzsāk atbilstoša neatliekama aprūpe

Nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpi noteica atbilstoši Nacionālā vēža institūta Nevēlamo blakusparādību vispārīgiem terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE*).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (aGFĀ ≥ 30 ml/min). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis NAR pārsniedz $1,5 \times$ vai mazāk vai aspartāta transamināzes [ASAT] līmenis pārsniedz NAR) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami un par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem datu nav, lai varētu sniegt ieteikumus par devu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

BLENREP lietošana nav pētīta pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg vai > 130 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

BLENREP drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

BLENREP ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Pirms ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā BLENREP jāizšķīdina un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam. BLENREP jāievada infūzijā vismaz 30 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar radzeni saistītas nevēlamas blakusparādības

Lietojot BLENREP, ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar radzeni. Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija keratopātija vai mikrocistām līdzīgas radzenes epitēlija izmaiņas (atklātas acu izmeklēšanā) ar redzes asuma izmaiņām vai bez tām, neskaidra redze un sausās acs simptomi. Pacientiem, kuriem anamnēzē bija sausās acs sindroms, bija lielāka nosliece uz radzenes epitēlija izmaiņu attīstību. Redzes asuma izmaiņas var būt saistītas ar apgrūtinātu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Acu izmeklēšana, tai skaitā redzes asuma novērtēšana un izmeklēšana ar spraugas lampu jāveic terapijas sākumā, pirms turpmākiem 3 terapijas cikliem un ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskām indikācijām. Pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā lietot konservantus nesaturošas mākslīgās asaras vismaz 4 reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem līdz terapijas beigām ir jāizvairās no kontaktlēcu izmantošanas.

Pacientiem, kuriem rodas keratopātija ar redzes asuma izmaiņām vai bez tām, var būt jāpielāgo zāļu deva, pamatojoties uz atklāto izmaiņu smaguma pakāpi (jāatliek zāļu ievadīšana un/vai jāsamazina deva), vai jāpārtrauc terapija (skatīt 1. tabulu).

Ziņots par radzenes subbazālā nervu pinuma pārmaiņu (piemēram, nervu šķiedru fragmentēšanās un zuduma) gadījumiem, kuru dēļ ir radusies radzenes hipoestēzija, un radzenes čūlas (čūlainā un infekciozā keratīta) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Radzenes čūlas oftalmologam jāārstē nekavējoties un atbilstoši klīniskām indikācijām. Ārstēšana ar BLENREP jāpārtrauc, līdz radzenes čūla ir sadzījusī (skatīt 1. tabulu).

Trombocitopēnija

Pētījumā 205678 par trombocitopēniskiem traucējumiem (trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu) ziņots bieži. Trombocitopēnija var izraisīt nopietnus ar asiņošanu saistītus traucējumus, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta un intrakraniālu asiņošanu.

Pilna asins aina jānosaka terapijas sākumā un jākontrolē ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskām indikācijām. Pacientiem, kuriem rodas 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija, vai tiem, kuri vienlaicīgi lieto antikoagulantus, var būt nepieciešama biežāka kontrole un ārstēšana, atliekot devas ievadīšanu vai samazinot devu (skatīt 2. tabulu). Atbilstoši standarta medicīnas praksei jānodrošina atbalstoša terapija (piemēram, trombocītu transfūzijas).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Lietojot BLENREP, novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (ISR). Lielākā daļa ISR bija 1.-2. pakāpes un izzuda tajā pašā dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja zāļu lietošanas laikā rodas 2. pakāpes vai smagāka ar infūziju saistīta reakcija, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes ir jāsamazina infūzijas ātrums vai jāpārtrauc infūzija. Ja pacienta stāvoklis ir stabils, jāsāk atbilstoša medikamentoza terapija un jāatsāk infūzija ar mazāku ātrumu. Ja rodas 2. pakāpes vai smagāka ISR, pirms turpmākajām infūzijām jālieto premedikācija (skatīt 2. tabulu).

Pneimonīts

Saskaņā ar spontānos ziņojumus minētajiem datiem, kā arī konkrētu pacientu ārstēšanas programmu laikā ir ziņots par BLENREP lietošanas laikā novērotu pneimonītu, tostarp par gadījumiem ar letālu iznākumu. Lai izslēgtu pneimonīta iespējamību, pacientiem ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem ar plaušām saistītiem simptomiem (piemēram, klepu vai dispnoju) ir nepieciešama izmeklēšana. Ja ir aizdomas par 3. pakāpes vai smagāku pneimonītu, BLENREP lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja ir apstiprināts 3. pakāpes vai smagāks pneimonīts, jāsāk atbilstoša ārstēšana. BLENREP lietošana jāatsāk tikai pēc tam, kad ir novērtēta ieguvuma un riska attiecība.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 100 mg devā, t.i., - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi ar belantamaba mafodotīnu nav veikti. Pamatojoties uz pieejamajiem *in vitro* un klīniskajiem datiem, belantamaba mafodotīnam ir mazs farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas zāļu mijiedarbības risks (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes

Pirms BLENREP terapijas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jānosaka grūtniecības statuss.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar BLENREP un 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija.

Vīrieši

Vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā ar BLENREP un 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par BLENREP lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pamatojoties uz citotoksiskās sastāvdaļas monometilauristīna F (MMAF) darbības mehānismu, belantamaba mafodotīna lietošana grūtniecēm var kaitēt embrijam-auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zināms, ka cilvēka imūnglobulīns G (IgG) šķērso placentu; tādēļ belantamaba mafodotīns var tikt nodots no mātes attīstības stadijā esošam auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

BLNREP nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējama ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim. Ja ir jāārstē grūtniece, viņa skaidri jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai belantamaba mafodotīns izdalās cilvēka pienā. Imūnglobulīns G (IgG) nelielā daudzumā ir konstatējams cilvēka pienā. Tā kā belantamaba mafodotīns ir humanizēta IgG monoklonāla antivielā, un, pamatojoties uz darbības mehānismu, tas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības ar krūti barotiem bērniem. Sievietēm jāiesaka pārtraukt barošanu ar krūti pirms BLNREP terapijas uzsākšanas un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Pamatojoties uz atradi dzīvniekiem un darbības mehānismu, belantamaba mafodotīns var ietekmēt fertilitāti sievietēm un vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tādēļ sievietes ar reproduktīvo potenciālu, kuras nākotnē vēlētos bērnus, pirms terapijas jākonsultē par iespēju pirms ārstēšanas sasaldēt olšūnas. Ar šīm zālēm ārstētiem vīriešiem ieteicams pirms ārstēšanas sasaldēt un uzglabāt spermas paraugus.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

BLNREP mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jo BLNREP var ietekmēt redzi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

BLNREP lietošanas drošums ir vērtēts 95 pacientiem, kuri pētījumā 205678 saņēma 2,5 mg/kg BLNREP. Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 30\%$) bija keratopātija (71%) un trombocitopēnija (38%). Biežāk ziņotās nopietnas nevēlamās blakusparādības bija pneimonija (7%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (7%) un ISR (3%). Zāļu lietošanu nevēlamas blakusparādības dēļ pilnīgi pārtrauca 9% pacientu, kuri saņēma BLNREP, 3% gadījumu saistībā ar oftalmoloģiskām nevēlamām blakusparādībām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

3. tabulā apkopotas zāļu nevēlamās blakusparādības, kas radās pacientiem, kuri saņēma BLNREP ieteicamo devu 2,5 mg/kg ik pēc 3 nedēļām.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā, ja piemērojams, zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar BLENREP ārstētiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības ^a	Biežums	Sastopamība (%)	
			Jebkāda pakāpe	3. – 4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^b	Ļoti bieži	11	7
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži	9	0
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^c	Ļoti bieži	38	22
	Anēmija		27	21
	Limfopēnija ^d		20	17
	Leikopēnija ^e		17	6
	Neitropēnija ^f		15	11
Acu bojājumi	Keratopātija ^g	Ļoti bieži	71	31
	Neskaidras redzes gadījumi ^h		25	4
	Sausas acs gadījumi ⁱ		15	1
	Fotofobija	Bieži	4	0
	Acs kairinājums		3	0
	Čūlains keratīts	Retāk	1	1
	Infekciozs keratīts		1	1
	Radzenes hipoestēzija ^j	Nav zināms	NA	NA
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Pneimonīts	Nav zināms	NA	NA
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži	25	0
	Caureja		13	1
	Vemšana	Bieži	7	2
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Albuminūrija ^l	Bieži	2	1
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	23	4
	Nespēks		16	2
Izmeklējumi	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	21	2
	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis		11	3
	Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis	Bieži	5	2
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas ^k	Ļoti bieži	21	3

NA = nav piemērojams
^a Nevēlamās blakusparādības apzīmētas ar MedDRA terminiem un to smaguma pakāpe noteikta saskaņā ar CTCAE v4.03.

- ^b Ietver pneimoniju, *herpes simplex* pneimoniju.
- ^c Ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.
- ^d Ietver limfopēniju un samazinātu limfocītu skaitu.
- ^e Ietver leukopēniju un samazinātu leukocītu skaitu.
- ^f Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.
- ^g Pamatojoties uz acu izmeklēšanu, raksturotas kā radzenes epitēlija izmaiņas ar simptomiem vai bez tiem.
- ^h Ietver redzes dubultošanos, redzes miglošanos, redzes asuma samazināšanos un redzes traucējumus.
- ⁱ Ietver sausu aci, nepatīkamu sajūtu acīs un acu niezi.
- ^j Ieteiktais termins ir acu hipoestēzija.
- ^k Ietver gadījumus, kurus pētnieki uzskata par saistītiem ar infūziju. Infūzijas izraisītas reakcijas var būt, bet ne tikai paaugstināta ķermeņa temperatūra, drebuļi, caureja, slikta dūša, astēnija, hipertensija, letarģija, tahikardija.
- ^l Atklāts pacientiem visas BLENREP klīniskās programmas laikā, arī pētījumā Nr. 205678. Biežums ir aprēķināts, ņemot vērā lietošanu visas programmas garumā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar radzeni saistītas nevēlamas blakusparādības

Ar radzeni saistītās nevēlamās blakusparādības vērtēja pētījuma 205678 drošuma populācijā (n = 218), kurā bija iekļauti ar 2,5 mg/kg (n=95) ārstēti pacienti. Acu bojājumu gadījumi radās 74% pacientu, un biežākās nevēlamās blakusparādības bija keratopātija vai mikrociestām līdzīgas radzenes epitēlija izmaiņas [atklātas, izmeklējot acis; ar vai bez simptomiem] (71%), neskaidra redze (25%) un sausas acs simptomi (15%). Par redzes pasliktināšanos (redzes asums pēc Snellena tabulas sliktāks par 20/50) labākajā acī ziņots 18% un par smagas pakāpes redzes zudumu (20/200 vai sliktāka redze) labāk redzošajā acī ziņots 1% ar belantamaba mafodotīnu ārstēto pacientu.

Laika mediāna līdz 2. pakāpes vai smagākam radzenes bojājumam (labākais koriģētais redzes asums vai keratopātija acu izmeklēšanā) bija 36 dienas (diapazons: 19-143 dienas). Laika mediāna līdz šo radzenes izmaiņu izzušanai bija 91 diena (diapazons: 21-201 diena).

Radzenes izmaiņu (keratopātijas) dēļ devas ievadīšanu atlika 47% pacientu un devu samazināja 27% pacientu. Trīs procenti pacientu pārtrauca ārstēšanu ar acīm saistītu traucējumu dēļ.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ar infūziju saistītu reakciju (ISR) sastopamība, lietojot 2,5 mg/kg belantamaba mafodotīna, bija 21%, un vairumā gadījumu (90%) tās radās pirmās infūzijas laikā. Lielākā daļa ziņoto ISR bija 1. (6%) un 2. pakāpes (12%), bet 3% pacientu radās 3. pakāpes ISR. Par nopietnām ISR ziņots 4% pacientu, un tās ietvēra paaugstinātas ķermeņa temperatūras un letarģijas simptomus. Laika mediāna līdz reakcijas sākumam un ISR pirmās izpausmes ilguma mediāna bija 1 diena. Viens pacients (1%) pārtrauca terapiju ISR dēļ. Viņam pirmās un otrās infūzijas laikā radās 3. pakāpes ISR. Netika ziņots par 4. vai 5. pakāpes ISR.

Trombocitopēnija

Trombocitopēnijas gadījumi (trombocitopēnija un samazināts trombocītu skaits) radās 38% ar 2,5 mg/kg belantamaba mafodotīna ārstēto pacientu. Otrās pakāpes trombocitopēnija radās 3% pacientu, 3. pakāpes – 9% un 4. pakāpes – 13% pacientu. Trešās pakāpes asiņošanas gadījumi radās 2% pacientu un netika ziņots par 4. vai 5. pakāpes gadījumiem.

Infekcijas

Belantamaba mafodotīna klīniskajā programmā par augšējo elpceļu infekcijām ziņots bieži, un tās lielākoties bija vieglas un vidēji smagas (1.-3. pakāpe), radās 9% ar 2,5 mg/kg belantamaba mafodotīna ārstēto pacientu. Par nopietnu nevēlamu notikumu (NNN) – augšējo elpceļu infekcijām netika ziņots.

nepiemērotiem transplantācijai un viņiem bija atbilstoši Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group; IMWG*) kritērijiem izmērāma slimība.

Pacientus randomizēja, lai saņemtu 2,5 mg/kg (N=97) vai 3,4 mg/kg (N=99) belantamaba mafodotīna intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim (skatīt 4. tabulu).

Turpmāk norādītie dati ir iegūti 2,5 mg/kg kohortā, kuras dalībnieki saņēma ieteicamo terapeitisko devu, pamatojoties uz vispārējo ieguvuma un riska novērtējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4. tabula. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums

Sākotnējie raksturlielumi		2,5 mg/kg (N=97)
Vecums	Mediāna (diapazons)	65,0 (39–85)
	Starpkvartīļu diapazons	60–70
Dzimums	Vīrietis	51 (53%)
	Sieviete	46 (47%)
ECOG statuss sākotnējā stāvoklī	0/1	33%, 50%,
	2	17%
ISS stadija skrīninga laikā	II	33 (34%)
	III	42 (43%)
Citoģenētiskais risks	Augsts risks*	26 (27%)
Iepriekšējās terapijas izvēļu skaits	Mediāna	7
	Diapazons	(3-21)
Iedarbības ilgums	Mediāna	9 nedēļas
	Diapazons	(2-75)
Terapijas cikli	Mediāna	3
	Diapazons	(1-17)

ECOG = funkcionālo spēju statuss pēc Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*) kritērijiem

ISS= starptautiskā stadijas noteikšanas sistēma (*International Staging System*)

*Augsta riska citoģenētiskie faktori [pozitīva t (4;14), t (14;16) un 17p13del atrade]

Primārais mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs Neatkarīgas pārskata komitejas (*Independent Review Committee; IRC*) vērtējumā, pamatojoties uz *IMWG* vienotajiem multiplās mielomas atbildes reakcijas kritērijiem. 5. tabulā ir norādīti pētījuma 205678 rezultāti.

5. tabula. BLENREP efektivitāte pacientiem ar multiplo mielomu pētījumā 205678

Klīniskā atbildes reakcija	2,5 mg/kg (N = 97)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR), % (97,5% TI)	32% (22, 44)
Stingriem kritērijiem atbilstoša pilnīga atbildes reakcija (sCR), n (%)	2 (2%)
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%)	5 (5%)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR), n (%)	11 (11%)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	13 (13%)
Klīniskā ieguvuma rādītājs (CBR)*, % (95% TI)	36% (26,6; 46,5)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna mēnešos (95% TI)	11 (4,2 līdz 'nav sasniegts')
Atbildes reakcijas saglabāšanas pēc 12 mēnešiem varbūtība (95% TI)	0,50 (0,29; 0,68)
Laika līdz atbildes reakcijai mediāna mēnešos ^a (95% TI)	1,5 (1,0; 2,1)
Laika līdz labākajai atbildes reakcijai mediāna mēnešos ^a (95% TI)	2,2 (1,5; 3,6)
Kopējās dzīvildzes (OS) mediāna mēnešos (95% TI)	13,7 (9,9 līdz 'nav sasniegts')
Dzīvildzes varbūtība pēc 12 mēnešiem (95% TI)	0,57 (0,46; 0,66)

*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+minimāla atbildes reakcija.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvoja no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus BLENREP visās pediātriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Belantamaba mafodotīna maksimālā koncentrācija tika sasniegta infūzijas beigās vai neilgi pēc tās, bet cys-mcMMAF maksimālā koncentrācija tika sasniegta ~24 stundas pēc devas lietošanas. Belantamaba mafodotīna C_{max} un $AUC_{(0-tau)}$ ģeometriskā vidējā koncentrācija bija attiecīgi 43 $\mu\text{g/ml}$ un 4666 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Ģeometriskā vidējā cys-mcMMAF C_{max} un $AUC_{(0-168\text{h})}$ koncentrācija bija attiecīgi 0,90 ng/ml un 84 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$.

Izkliede

Belantamab mafodotīna vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 10,8 l.

Biotransformācija

Paredzams, ka belantamaba mafodotīna monoklonālās antivielas daļa tiks pakļauta proteolīzei ar plaši sastopamiem proteolītiskiem enzīmiem līdz maziem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm. Cilvēka aknu S9 frakcijas inkubācijas pētījumos Cys-mcMMAF metaboliskais klīrenss bija ierobežots.

Zāļu mijiedarbība

In vitro pētījumos pierādīts, ka cys-mcMMAF ir organisko anjonu transportēšanas polipeptīda (OATP)1B1 un OATP1B3, ar rezistenci pret vairākām zālēm saistītā proteīna (MRP)1, MRP2, MRP3, žultsskābju eksporta sūkņa (BSEP) substrāts un, iespējams, P-glikoproteīna (P-gp) substrāts.

Eliminācija

Belantamaba mafodotīna eliminācija notika lēnām, kopējais plazmas klīrenss bija 0,92 l dienā, un eliminācijas terminālās fāzes pusperiods bija 12 dienas. Laika gaitā klīrenss samazinājās par 28% līdz 0,67 l dienā ar eliminācijas pusperiodu 14 dienas. Cys-mcMMAF koncentrācija pirms katras devas lietošanas parasti bija zem kvantitatīvas noteikšanas robežas (0,05 ng/ml).

Pētījumā ar dzīvniekiem aptuveni 83% cys-mcMMAF radioaktīvās devas izdalījās ar fecēm; ar urīnu tika izvadīta neliela daļa (aptuveni 13%); neizmainītu cys-mcMMAF konstatēja cilvēka urīnā bez pierādījumiem par citiem ar MMAF saistītiem metabolītiem.

Linearitāte/nelinearitāte

Belantamaba mafodotīnam ieteicamo devu diapazonā piemīt devai proporcionāla farmakokinētika, un klīrenss laika gaitā samazinās.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.)

Specifiski pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzēs vecums nebija nozīmīga kovariāta.

Nieru darbības traucējumi

Specifiski pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzēs, kurās bija iekļauti pacienti ar normālu nieru darbību un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru darbība nebija nozīmīga kovariāta.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzēs, kurās bija iekļauti pacienti ar normālu aknu darbību vai viegliem aknu darbības traucējumiem, aknu darbība nebija nozīmīga kovariāta.

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīzēs ķermeņa masa bija nozīmīga kovariāta. Prognozētais belantamaba mafodotīna C_{tau} salīdzinājumā ar tipiskajiem pacientiem (75 kg) tad, ja pacientu ķermeņa masa bija 100 kg, palielinājās par 10% (pacientiem ar ķermeņa masu 130 kg par 20%), un samazinājās par 10%, ja pacientu ķermeņa masa bija 55 kg (pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg par 20%).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas un/vai farmakoloģijas dati dzīvniekiem

Neklīniskajos pētījumos galvenās nevēlamās atrades (kas tieši saistītas ar belantamaba mafodotīnu) žurkām un pērtiķiem, ja kopējā iedarbība $\geq 1,2$ reizes pārsniedza ieteicamo klīnisko devu 2,5 mg/kg,

bija paaugstināts aknu enzīmu līmenis, kas dažreiz saistīts ar hepatocelulāru nekrozi, lietojot attiecīgi ≥ 10 un ≥ 3 mg/kg, un alveolāro makrofāgu skaita palielināšanās, kas saistīta ar eozinofīlisko materiālu plaušās, lietojot ≥ 3 mg/kg (tikai žurkām). Lielākā daļā atradne dzīvniekiem bija saistīta ar citotoksisko zāļu konjugātu, sēkliniekos un plaušās novērotās histopatoloģiskās pārmaiņas žurkām bija neatgriezeniskas.

Žurkām un trušiem novēroja atsevišķu radzenes epitēlija šūnu nekrozi un/vai palielinātu radzenes epitēlija šūnu mitožu skaitu. Trušiem ir novērots radzenes stromas iekaisums, kas korelē ar virspusēju apduļķošanu un vaskularizāciju. Belantamaba mafodotīns iekļuva visās organisma šūnās, izmantojot ar BCMA receptoru ekspresiju uz šūnu membrānas nesaistītu mehānismu.

Kanceroģenēze/mutaģenēze

In vitro skrīninga testā ar cilvēka limfocītiem belantamaba mafodotīns bija genotoksisks, kas atbilst farmakoloģiskai iedarbībai – cys-mcMMAF mediētai mikrokanāliņu destrukcijai, kas izraisa aneiploīdiju.

Kanceroģenēzes vai konkrēti genotoksicitātes pētījumi ar belantamaba mafodotīnu nav veikti.

Reproduktīvā toksikoloģija

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu belantamaba mafodotīna iespējamās ietekmes uz reproduktīvo funkciju vai attīstību, nav veikti. Darbības mehānisms vērsts uz to, lai nonāvētu šūnas, kas ātri dalās un kas ietekmētu attīstības stadijā esošo embriju, kuram ir šūnas, kas ātri dalās. Iespējams arī pārmantotu izmaiņu risks, ko rada aneiploīdija sievišķajās dzīvnieku šūnās.

Dzīvniekiem, lietojot devas ≥ 10 mg/kg, kas aptuveni 4 reizes pārsniedz klīniskās devas iedarbību, novēroja ietekmi uz vīrišķajiem un sievišķajiem reproduktīvajiem orgāniem. Žurkām pēc 3 devu ievadīšanas vienu reizi nedēļā olnīcās konstatēja luteinizētus anovulatorus folikulus. Atrade-vīrišķajos reproduktīvajos orgānos, kas bija nelabvēlīga un progresēja pēc zāļu atkārtots lietošanas žurkām, ietvēra izteiktu sēklas kanāliņu deģenerāciju/atrofiju, kas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas parasti neizzuda.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts
Citronskābe
Trehalozes dihidrāts
Dinātrija edetāts
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Pagatavots šķīdums

Pagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 4 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C) līdz 4 stundām. Nesasaldēt.

Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu pirms lietošanas var glabāt ledusskapī (2°C – 8°C) līdz 24 stundām. Nesasaldēt. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Atšķaidīto šķīdumu infūzijām drīkst glabāt istabas temperatūrā (20°C – 25°C) ne ilgāk kā 6 stundas (ieskaitot infūzijai nepieciešamo laiku).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 mg pulvera 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu, kā arī noņemamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Infūziju šķīduma pagatavošana

BLENREP ir citotoksisks pretvēža līdzeklis. Jāievēro norādījumi par pareizu rīkošanos. Šķīdinot un atšķaidot zāļu šķīdumu, jāizmanto aseptiskas metodes.

BLENREP ieteicamā deva ir 2,5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām.

Devu (mg), nepieciešamo šķīduma kopējo tilpumu (ml) un nepieciešamo flakonu skaitu aprēķina, pamatojoties uz pacienta reālo ķermeņa masu (kg).

Šķīdināšana

1. Izņemiet BLENREP flakonu(-us) no ledusskapja un ļaujiet tam(tiem) pastāvēt aptuveni 10 minūtes un sasilt līdz istabas temperatūrai.
2. Izšķīdiniet katra flakona saturu ar 2 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju 50 mg/ml. Viegli pavirpiniet flakonu, lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Nekratīt.
3. Vizuāli pārbaudiet, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījies tā krāsa. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz duļķainam, bezkrāsainam, dzeltenīgam vai brūnam. Ja flakonā ar izšķīdināto pulveri bez caurspīdīgām līdz baltām olbaltumvielu daļiņām ir redzamas citas svešas daļiņas, iznīciniet šo flakonu.

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms intravenozas ievadīšanas

1. Atvelciet no katra flakona aprēķinātajai devai nepieciešamo tilpumu.
2. Pievienojiet nepieciešamo BLENREP daudzumu infūziju maisam, kurā ir 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Atšķaidīto šķīdumu samaisiet, viegli apgrozot. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 0,2 mg/ml līdz 2 mg/ml. NEKRATĪT.
3. Pagatavoto neizlietoto flakonā atlikušo BLENREP šķīdumu iznīciniet.

Ja atšķaidītais šķīdums netiek lietots nekavējoties, to pirms lietošanas drīkst glabāt ledusskapī (2°C - 8°C) līdz 24 stundām ilgi. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai. Atšķaidīto šķīdumu drīkst glabāt istabas temperatūrā (20°C - 25°C) ne ilgāk

kā 6 stundas (ieskaitot infūzijai nepieciešamo laiku).

Norādījumi par ievadīšanu

1. Ievadiet atšķaidīto šķīdumu intravenozas infūzijas veidā ne ātrāk kā 30 minūšu laikā, izmantojot no polivinilhlorīda vai poliolefīna izgatavotu infūziju sistēmu.
2. Atšķaidītais šķīdums nav jāfiltrē. Taču, ja atšķaidītais šķīdums tiek filtrēts, ieteicams izmantot poliētersulfonu (PES) saturošu filtru.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1474/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 25. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 29. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. **ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀĻĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Izglītojošās programmas mērķis ir palīdzēt hematologiem/onkologiem, oftalmologiem un pacientiem saprast ar belantamaba mafodofīna lietošanu saistīto risku radzenei, lai tās izmeklējumu rezultātus un/vai redzes izmaiņas var nekavējoties identificēt un novērst saskaņā ar norādījumiem par šo zāļu lietošanu.

Pirms BLENREP (belantamaba mafodotīna) tirdzniecības katrā dalībvalstī RAĪ ar valsts kompetento iestādi jāsaprot izglītojošā materiāla saturs un formāts, tai skaitā saziņas līdzekļi, izplatīšanas veidi un visi citi programmas aspekti.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur tirdzniecībā ir pieejams BLENREP (belantamaba mafodotīns), visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem vai viņu aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt, izsniegt un saņemt BLENREP (belantamaba mafodotīnu), ir pieejami/izsniegti ar speciālistu organizāciju starpniecību izplatāmi izglītojošie materiāli:

- izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem (VAS; ietver hematologus/onkologus/ofthalmologus):
 - norādījumi par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar radzeni;
 - acu aprūpes skrīninga lapa.
- izglītojošie materiāli pacientam:
 - norādījumi par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar radzeni;
 - pacienta un aptiekas acu pilienu flakonu futrāļa kartītes.
- zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI).

Galvenā iekļaujamā informācija

Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem par nevēlamām ar radzeni saistītām blakusparādībām

Norādījumi VAS par nevēlamām ar radzeni saistītām blakusparādībām ietvers turpmāk minēto galveno informāciju.

Attiecīga informācija par drošuma apsvērumiem par keratopātiju vai mikrocistām līdzīgām radzenes epitēlija pārmaiņām:

- norādījumi pacientiem, ka ārstēšanas laikā var rasties ar radzeni saistītas nevēlamas blakusparādības;
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir sausas acs sindroms, nosliece uz radzenes epitēlija izmaiņām ir lielāka.

Sīkāka informācija, kā ar atbilstošu kontroli samazināt bažas par drošumu, uz ko attiecas papildu riska samazināšanas pasākumi:

- acu izmeklēšana, tai skaitā redzes asuma novērtēšana un izmeklēšana ar spraugas lampu, jāveic terapijas sākumā, pirms nākamajiem trijiem ārstēšanas cikliem un ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskām indikācijām;
- pacientiem, kuriem rodas keratopātija ar redzes asuma izmaiņām vai bez tām, pamatojoties uz konstatēto izmaiņu smaguma pakāpi, var būt jāpielāgo zāļu deva (jāatliek zāļu ievadīšana un/vai jāsamazina deva) vai jāpārtrauc terapija;
- jāuzsver nepieciešamība iepazīties ar ZA.

Galvenā informācija, kas jāsniedz pacientam konsultācijas laikā:

- pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā vismaz 4 reizes dienā lietot konservantus nesaturošas mākslīgās asaras;
- pacientiem jāizvairās no kontaktlēcu izmantošanas līdz ārstēšanas beigām;
- pacientiem jākonsultējas ar hematologu/onkologu, ja rodas ar radzeni saistītas nevēlamas blakusparādības;
- pacientus, kuriem rodas ar radzeni saistīti simptomi, jānosūta pie oftalmologa;
- pacientiem jānorāda, ka jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus.

Mācību materiāls veselības aprūpes speciālistiem

Acs anatomija un fizioloģija

- Iekļauti un aprakstīti acs attēli.
- Keratopātija raksturota, pamatojoties uz izmeklējumu rezultātiem un pacientu ziņojumiem.

Acu izmeklēšanas apraksts

- Izmeklēšana ar spraugas lampu sniedz sīkāku informāciju par acs anatomiskajām struktūrām. Tā var palīdzēt atklāt vairākus traucējumus, piemēram, keratopātiju vai mikrocietai līdzīgas radzenes epitēlija izmaiņas (novēro acu izmeklēšanas laikā).
- Redzes asuma apraksts ļauj novērtēt redzes sistēmas spēju saskatīt smalkas atšķirības apkārtējā vidē.
- Labākais korigētais redzes asums (*best corrected visual acuity*, BCVA) ir ar korekciju (piemēram, brillēm) sasniegtais labākais redzes asums, ko mēra monokulāri un binokulāri, izmantojot standarta Snellena redzes asuma tabulu.
- Redzes asuma rādītāju kopsavilkums (20/20 salīdzinājumā ar <20/20) un informācija, kā pacienti var korigēt un ārstēt par 20/20 mazāku rādītāju.

Acs skrīninga lapa

- Ietver svarīgu informāciju par nevēlamām blakusparādībām, kas skar radzeni un ir saistītas ar belantamaba mafodotīna lietošanu, nevēlama notikuma ārstēšanu un norādījumus, kā pacienta labā sekmēt komunikāciju starp zāļu parakstītājiem un oftalmologiem.

Norādījumi pacientam par nevēlamām ar radzeni saistītām blakusparādībām

Norādījumi pacientam par nevēlamām ar radzeni saistītām blakusparādībām ietvers turpmāk minēto galveno informāciju:

- Ārstēšanas laikā var rasties ar radzeni saistītas nevēlamās blakusparādības. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir sausās acs sindroms, nosliece uz radzenes epitēlija izmaiņām ir lielāka.
- Acu izmeklēšana, tai skaitā redzes asuma novērtēšana un izmeklēšana ar spraugas lampu jāveic terapijas sākumā, pirms nākamajiem trijiem ārstēšanas cikliem un ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskām indikācijām.
- Pacientiem, kuriem rodas keratopātija ar redzes asuma izmaiņām vai bez tām, pamatojoties uz konstatēto izmaiņu smaguma pakāpi, var būt jāpielāgo zāļu deva (jāatliek zāļu ievadīšana un/vai jāsamazina deva) vai jāpārtrauc terapija.
- Pastāstiet hematologam/onkologam par jebkādiem redzes traucējumiem vai acu bojājumiem, kas kādreiz bijuši.
- Izlasiet LI.

Keratopātijas riska pazīmju un simptomu apraksts

- Ja belantamaba mafodotīna lietošanas laikā Jums rodas redzes izmaiņas, sazinieties ar hematologu/onkologu. Simptomi var būt šādi:
 - apsārtums, sausums, nieze, dedzināšanas sajūta vai sajūta, ka acīs ir iekļuvušas smiltis vai gruži;
 - jutība pret gaismu;
 - neskaidra redze;
 - acu sāpes;
 - pārmērīga acu asarošana.
- Ja pēc ārstēšanas uzsākšanas Jums rodas redzes vai acu izmaiņas (kopš pēdējās vizītes izmaiņas ir uzlabojušās, saglabājušās vai pastiprinājušās), sazinieties ar hematologu/onkologu.

- VAS ārstēšanas laikā Jums ieteiks lietot acu pilienus, ko sauc par konservantus nesaturošām mākslīgajām asarām. Lietojiet tos saskaņā ar norādījumiem.

Pacienta futrāļa kartīte

- Pacienta futrāļa kartīte liecina, ka pacients tiek ārstēts ar belantamaba mafodotīnu, un tajā ir hematologa/onkologa un oftalmologa kontaktinformācija.
- Uzrādiet VAS novērošanas vizīšu laikā.

Aptiekas acu pilienu flakonu futrāļa kartīte

- Pacienti jāparāda aptiekas kartīte farmaceitam, lai varētu piemeklēt konservantus nesaturošus mākslīgo asaru acu pilienus lietošanai saskaņā ar norādījumiem.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14a. panta 4. punktu, RAĪ noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu BLENREP efektivitāti un drošumu recidivējošas/refraktāras multiplas mielomas gadījumā pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz četrus terapijas līdzekļus un kuru slimība ir refraktāra pret vismaz vienu proteasomu inhibitoru, vienu imūnmodulējošu līdzekli un pret anti-CD38 monoklonālu antivielu, un kuriem slimība progresējusi pēdējās terapijas laikā, RAĪ jāiesniedz pētījuma DREAMM-2 (205678) rezultāti, kurā pētīta belantamaba mafodotīna efektivitāte pacientiem ar multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēmuši 3 vai vairāk terapijas līdzekļus, kuri ir refraktāri pret proteasomu inhibitoru un imūnmodulējošu līdzekli un kuriem ir bijusi neveiksmīga ārstēšana ar anti-CD38 monoklonālu antivielu.	2023. gada februāris
Lai apstiprinātu BLENREP efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar multiplo mielomu, kas iepriekš saņēmuši vismaz četrus terapijas līdzekļus un kuru slimība ir refraktāra pret vismaz vienu proteasomu inhibitoru, vienu imūnmodulējošu līdzekli un pret anti-CD38 monoklonālu antivielu, un kuriem slimība progresējusi pēdējās terapijas laikā, RAĪ jāiesniedz pētījuma DREAMM-3 (207495) rezultāti, kurā belantamaba mafodotīna efektivitāte tiek salīdzināta ar pomalidomīda un mazas devas deksametazona (pom/dex) kombināciju pacientiem ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu.	2024. gada jūlijs

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BLNREP 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
belantamabum mafodotinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg belantamaba mafodotīna (50 mg/ml pēc izšķīdināšanas)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī: nātrija citrāts, citronskābe, trehalozes dihidrāts, dinātrija edetāts, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai infūzijai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

Spiest šeit, lai atvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties uzmanīgi

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1474/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

BLNREP 100 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
belantamabum mafodotinum
i.v.
citotoksisks

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

BLNREP 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *belantamabum mafodotinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir BLNREP un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BLNREP lietošanas
3. Kā BLNREP ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BLNREP
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BLNREP un kādam nolūkam to lieto

BLNREP satur aktīvo vielu **belantamaba mafodotīnu** - *monoklonālu antivielu*, kas saistīta ar vielu, kurai piemīt pretvēža iedarbība un kura var nonāvēt multiplās mielomas šūnas. Monoklonāla antiViela ir olbaltumviela, kas veidota tā, lai Jūsu organismā atrastu multiplās mielomas vēža šūnas un piesaistītos pie tām. Pēc piesaistīšanās vēža šūnām pretvēža Viela atbrīvojas un nonāvē vēža šūnas.

BLNREP lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir kaulu smadzeņu vēzis, ko sauc par multiplo mielomu.

2. Kas Jums jāzina pirms BLNREP lietošanas

Nelietojiet BLNREP šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret belantamaba mafodotīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→ Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acu bojājumi

BLNREP var izraisīt sausu aci, neskaidru redzi vai citus acu bojājumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pirms nākamo trīs BLNREP devu lietošanas Jūsu acis jāizmeklē acu ārstam. Ārstēšanas laikā ar BLNREP ārsts var nozīmēt papildu acu pārbaudes. Pat ja šķiet, ka redze ir laba, ir svarīgi ārstēšanas laikā ar BLNREP pārbaudīt acis, jo dažām izmaiņām var nebūt simptomu, un tās var būt redzamas vienīgi acu izmeklēšanas laikā.

→ **Nevalkājiet kontaktlēcas ārstēšanas laikā.**

Lai mitrinātu acis un uzlabotu slīdamību, ārsts Jums lūgs ārstēšanas laikā vismaz 4 reizes dienā lietot acu pilienus, ko sauc par *konservantus nesaturošām mākslīgām asarām*. Jums tās jālieto atbilstoši norādījumiem.

Ja Jūs pamanāt redzes izmaiņas, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar BLNREP, pielāgot devu vai nosūtīt Jūs pie acu ārsta. Ārsts var nolemt pilnīgi izbeigt ārstēšanu ar BLNREP.

→ Ja Jums ir neskaidra redze vai citi acu bojājumi, **sazinieties ar savu ārstu.**

Patoloģiski asinsizplūdumi un asiņošana

BLENREP var samazināt par *trombocītiem* saukto šūnu skaitu. Šīs šūnas palīdz asinīm sarecēt. Maza trombocītu skaita (*trombocitopēnijas*) simptomi ir:

- patoloģiski asinsizplūdumi zem ādas;
- ilgāka nekā parasti asiņošana pēc analīzes;
- asiņošana no deguna vai smaganām vai nopietnāka asiņošana.

Ārsts Jums lūgs veikt asins analīzes pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri BLENREP terapijas laikā, lai pārbaudītu, vai Jums trombocītu skaits ir normāls.

→ **Pastāstiet ārstam**, ja Jums rodas patoloģiska asiņošana vai asinsizplūdumi, vai kādi simptomi, kas Jums sagādā raizes.

Ar infūziju saistītas reakcijas

BLENREP ievada pilienu (*infūzijas*) veidā vēnā. Dažiem cilvēkiem, kuri saņem infūzijas, attīstās *ar infūziju saistītas reakcijas*.

→ Skatīt "Ar infūziju saistītas reakcijas" 4. punktā.

Ja Jums iepriekš ir bijusi reakcija pret BLENREP infūziju vai kādām citām zālēm:

→ **informējiet ārstu vai medmāsu** pirms vēl kādas infūzijas ievadīšanas.

Plaušu darbības traucējumi (pneimonīts)

Dažiem BLENREP saņēmušajiem pacientiem ir novērots smags un dzīvībai bīstams plaušu iekaisums.

Iespējamie plaušu iekaisuma simptomi ir:

- elpas trūkums;
- sāpes krūškurvī;
- pirmreizējs klepus vai tā pastiprināšanās.

Ja Jums ir šādi simptomi, ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt BLENREP lietošanu.

→ **Informējiet ārstu**, ja Jums rodas jebkādi satraucoši plaušu darbības traucējumi vai ar elpošanu saistīti simptomi.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un BLENREP

→ **Pastāstiet ārstam** par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

→ **informējiet ārstu** pirms šo zāļu lietošanas.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība:

- ārsts lūgs Jūs veikt grūtniecības testu pirms BLENREP terapijas uzsākšanas;
- ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc BLENREP pēdējās devas Jums jālieto efektīva **kontracepcija**.

Ar šīm zālēm ārstētām sievietēm, kuras vēlas bērnus, ieteicama konsultācija par fertilitāti, un pirms ārstēšanas jāapsver iespēja sasaldēt olšūnas/embrijus.

Ja esat vīrietis, kurš var radīt bērnu:

- ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc BLENREP pēdējās devas Jums jālieto efektīva **kontracepcija**.

Ar šīm zālēm ārstētiem vīriešiem ieteicams pirms ārstēšanas sasaldēt un uzglabāt spermas paraugus.

Barošana ar krūti

- Ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc BLENREP pēdējās devas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu par šo jautājumu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

BLENREP var izraisīt redzes traucējumus, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

- ➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus**, izņemot gadījumus, kad esat pārliecināts, ka Jūsu redze nav mainījusies. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

BLENREP satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā 100 mg devā, t.i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā BLENREP ievada

Ārsts noteiks Jums piemērotāko BLENREP devu. Devu aprēķina, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

Ieteicamā deva ir 2,5 mg BLENREP uz kilogramu ķermeņa masas. To ievada ārsts vai medmāsa, pilinot vēnā (*intravenozas infūzijas veidā*) ik pēc 3 nedēļām.

Pirms infūzijas Jums jālieto slīdamību uzlabojoši un mitrinoši acu pilieni (konservantus nesaturošas mākslīgās asaras). Ārstēšanas laikā ar BLENREP Jums jāturpina acu pilienu lietošana vismaz 4 reizes dienā.

Ja Jums BLENREP ievadīts vairāk nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Gadījumā, ja Jums tiks ievadīts pārāk daudz šo zāļu (pārdozēšanas gadījumā), kura iespējamība ir maza, ārsts pārbaudīs, vai Jums nav radušās blakusparādības.

Ja ir izlaista BLENREP deva

Ir ļoti svarīgi ierasties uz visiem apmeklējumiem, lai pārliecinātos, ka ārstēšana iedarbojas. Ja esat izlaidis apmeklējumu, cik vien ātri iespējams, vienojieties par citu.

- ➔ Cik vien ātri iespējams, sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai vienotos par citu apmeklējumu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Dažiem cilvēkiem infūzijas laikā var būt alerģijai līdzīgas reakcijas. Tās parasti attīstās dažu minūšu vai stundu laikā, taču var rasties līdz 24 stundām pēc ārstēšanas.

Simptomi ir:

- pietvīkums;
 - drebuļi;
 - drudzis;
 - apgrūtināta elpošana;
 - ātra sirdsdarbība;
 - asinsspiediena pazemināšanās.
- Ja domājat, ka Jums varētu būt šāda reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži: var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Acu bojājumi, tai skaitā acs radzenes bojājumi (*keratopātija*), neskaidra redze un sausa acs.
→ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Acu bojājumi" šīs instrukcijas 2. punktā.
- Maz asins šūnu trombocītu, kas palīdz asinīm sarecēt (*trombocitopēnija*), izraisot patoloģiskus asinsizplūdumus un asiņošanu.
→ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Patoloģiski asinsizplūdumi un asiņošana" šīs instrukcijas 2. punktā.
- Plaušu infekcija (*pneimonija*).
- Drudzis.
- Maz sarkano asins šūnu, kas asinīs transportē skābekli (*anēmija*), kā dēļ rodas vājums un nogurums.
- Asinīs maz balto asins šūnu (*limfopēnija, leukopēnija, neutropēnija*).
- Patoloģisks enzīmu līmenis asinīs, kas liecina par aknu darbības traucējumiem (*aspartāta aminotransferāze, gamma glutamiltransferāze*).
- Slikta dūša.
- Noguruma sajūta (*nogurums*).
- Caureja.

Bieži: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Saaukstēšanās vai tai līdzīgi simptomi, piemēram, klepus, iesnas vai rīkles iekaisums.
- Vemšana.
- Kreatīna fosfokināzes līmeņa novirzes no normas.
- Jūtība pret gaismu (fotofobija).
- Acu kairinājums.
- Putains, putojošs vai burbuļiem pilns urīns, kas liecina par augstu olbaltumvielu līmeni urīnā (*albuminūriju*).

Retāk: var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- Čūliņas acīs, iespējams, inficētas (*čūlains un infekciozs keratīts*).

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Plaušu iekaisums (pneimonīts).

- Acs radzenes jutīguma samazināšanās (radzenes hipoestēzija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BLENREP

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP".
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko BLENREP satur

Aktīvā viela ir belantamaba mafodotīns. Viens pulvera flakons satur 100 mg belantamaba mafodotīna. Pēc pulvera izšķīdināšanas šķīdums satur 50 mg belantamaba mafodotīna vienā ml.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs citrāts, citronskābe, trehalozes dihidrāts, dinātrijs edetāts un polisorbāts 80 (skatīt 2. punktā "BLENREP satur nātriju").

BLENREP ārējais izskats un iepakojums

BLENREP ir pieejams kā balts līdz dzeltens pulveris stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un noņemamu plastmasas vāciņu. Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Beigiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: +47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}><{GGGG. mēnesis}>.

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Secīgi norādījumi par zāļu lietošanu, rīkošanos ar tām, šķīdināšanu un ievadīšanu

Ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs skaidri jānorāda pacienta lietā.

Infūziju šķīduma pagatavošana

BLNREP ir citotoksisks pretvēža līdzeklis. Jāievēro norādījumi par pareizu rīkošanos. Šķīdinot un atšķaidot zāļu šķīdumu, jāizmanto aseptiskas metodes.

BLNREP ieteicamā deva ir 2,5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām.

Devu (mg), nepieciešamo šķīduma kopējo tilpumu (ml) un nepieciešamo flakonu skaitu aprēķina, pamatojoties uz pacienta reālo ķermeņa masu (kg).

Šķīdināšana

1. Izņemiet BLNREP flakonu(-us) no ledusskapja un ļaujiet tam(tiem) pastāvēt aptuveni 10 minūtes un sasilt līdz istabas temperatūrai.
2. Izšķīdiniet katra flakona saturu ar 2 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju 50 mg/ml. Viegli pavirpiniet flakonu, lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Nekratīt.
3. Vizuāli pārbaudiet, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījies tā krāsa. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz duļķainam, bezkrāsainam, dzeltenīgam vai brūnam. Ja flakonā ar izšķīdināto pulveri bez caurspīdīgām līdz baltām olbaltumvielu daļiņām ir redzamas citas svešas daļiņas, iznīciniet šo flakonu.

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms intravenozas ievadīšanas

1. Atvelciet no katra flakona aprēķinātajai devai nepieciešamo tilpumu.
2. Pievienojiet nepieciešamo BLNREP daudzumu infūziju maisam, kurā ir 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Atšķaidīto šķīdumu samaisiet, viegli apgrozot. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 0,2 mg/ml līdz 2 mg/ml. NEKRATĪT.
3. Pagatavoto neizlietoto flakonā atlikušo BLNREP šķīdumu iznīciniet.

Ja atšķaidītais šķīdums netiek lietots nekavējoties, to pirms lietošanas drīkst glabāt ledusskapī (2°C - 8°C) līdz 24 stundām ilgi. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai. Atšķaidīto šķīdumu drīkst glabāt istabas temperatūrā (20°C - 25°C) ne ilgāk kā 6 stundas (ieskaitot infūzijai nepieciešamo laiku).

Norādījumi par ievadīšanu

1. Ievadiet atšķaidīto šķīdumu intravenozas infūzijas veidā ne ātrāk kā 30 minūšu laikā, izmantojot no polivinilhlorīda vai poliolefīna izgatavotu infūziju sistēmu.
2. Atšķaidītais šķīdums nav jāfiltrē. Taču, ja atšķaidītais šķīdums tiek filtrēts, ieteicams izmantot poliētersulfonu (PES) saturošu filtru.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par belantamaba mafodotīna PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus par radzenes subbazālā nervu pinuma pārmaiņām un radzenes jutīguma samazināšanos, spontānos ziņojumus par minēto patoloģiju un devas lietošanas laika sakritību, reakcijas izžušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un ticamo darbības mehānismu, *PRAC* ziņotājs uzskata, ka ir vismaz pamatota iespējamība, ka pastāv cēloņsakarība starp belantamaba mafodotīna lietošanu un radzenes subbazālā nervu pinuma pārmaiņu rašanos un radzenes jutīguma samazināšanos. *PRAC* ziņotājs secinājis, ka atbilstoši jāgroza informācija par belantamaba mafodotīnu saturošām zālēm.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par belantamaba mafodotīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu belantamaba mafodotīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

Zāles vairs nav reģistrētas