

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ 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

Blenrep 70 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Blenrep 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Blenrep 70 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vienā pulvera flakonā ir 70 mg belantamaba mafodotīna (*belantamabum mafodotinum*).

Pēc šķīdināšanas ar 1,4 ml ūdens injekcijām katrs ml šķīduma satur 50 mg belantamaba mafodotīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs pagatavotā šķīduma flakons satur 0,28 mg polisorbāta 80 uz 1,4 ml atvelkamā šķīduma.

Blenrep 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vienā pulvera flakonā ir 100 mg belantamaba mafodotīna (*belantamabum mafodotinum*).

Pēc šķīdināšanas ar 2,0 ml ūdens injekcijām katrs ml šķīduma satur 50 mg belantamaba mafodotīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs pagatavotā šķīduma flakons satur 0,4 mg polisorbāta 80 uz 2 ml atvelkamā šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Liofilizēts baltas līdz dzeltenas krāsas pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Blenrep ir paredzēts pieaugušajiem recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas ārstēšanai:

- kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz vienu terapiju, un
- kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz vienu terapiju, tai skaitā lenalidomīdu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Blenrep ir jāsāk un jākontrolē ārstiem, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

Ieteicamā atbalstošā aprūpe

Pirms katras devas, ievadot pirmās četras Blenrep terapijas devas, un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai turpmāk, acu ārstam ir jāizmeklē pacienta acis (tai skaitā jānosaka redzes asums un jāveic izmeklēšana ar spraugas lampu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Blenrep lietošana saskaņā ar ieteikto shēmu jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Blenrep lieto kombinācijā ar citiem ārstēšanas līdzekļiem (skatīt 1. tabulu). Informāciju par citām zālēm, kas tiek lietotas kopā ar Blenrep, skatīt 5.1. apakšpunktā un attiecīgajā spēkā esošajā zāļu aprakstā.

1. tabula. Ieteicamā Blenrep sākumdevas lietošanas shēma kombinācijā ar citiem terapijas līdzekļiem

Kombinētā shēma	Ieteicamā sākumdevas lietošanas shēma
Kopā ar bortezomibu un deksametazonu (BVd) ^a (cikla ilgums - 3 nedēļas)	2,5 mg/kg vienu devu ik pēc 3 nedēļām
Kopā ar pomalidomīdu un deksametazonu (BPd) (cikla ilgums - 4 nedēļas)	1. cikls: 2,5 mg/kg vienu reizi Sākot ar 2. ciklu: 1,9 mg/kg vienu devu ik pēc 4 nedēļām

^a Bortezomibu un deksametazonu lieto pirmos 8 ciklus.

Ja plānotā Blenrep deva ir izlaista citu iemeslu, nevis nevēlamu blakusparādību dēļ, Blenrep lietošanu ieteicams atsākt līdz ar nākamā plānotā terapijas cikla sākumu.

Ja plānotā Blenrep deva ir izlaista nevēlamu blakusparādību dēļ, Blenrep lietošanu ieteicams atsākt līdz ar nākamā plānotā terapijas cikla sākumu pēc tam, kad nevēlamās blakusparādības ir izzudušas (skatīt 3. tabulu).

Devas pielāgošana

Ar drošumu un panesību saistītu apsvērumu dēļ deva ir jāpielāgo gandrīz visiem pacientiem. Blenrep devas samazināšanas līmeņi ir norādīti 2. tabulā. Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību novēršanai sniegti 3. tabulā.

2. tabula. Blenrep devas samazināšanas shēma

	Kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu	Kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu
Ieteicamā sākumdevas lietošanas shēma	2,5 mg/kg ik pēc 3 nedēļām	2,5 mg/kg vienu reizi 1. ciklā, pēc tam 1,9 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, sākot ar 2. ciklu
1. līmeņa samazināta deva	1,9 mg/kg ik pēc 3 nedēļām	1,9 mg/kg ik pēc 8 nedēļām
2. līmeņa samazināta deva	NP ^a	1,4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām

NP - nav piemērojams.

^a 2. līmeņa samazinātas devas nav.

Acu nevēlamās blakusparādības

Acu bojājumu pakāpe tika noteikta, ņemot vērā oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultātus, kas ietver radzenes izmeklējumu rezultātu un labākā koriģētā redzes asuma (*best corrected visual acuity*; BCVA) kombināciju. Pirms Blenrep devas noteikšanas ārstējošajam ārstam jāizskata pacienta oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultāti.

Vienlaicīgi ar radzenes izmaiņām var būt un var nebūt BCVA izmaiņas. Acu blakusparādību smaguma pakāpi nosaka pēc vismagāk skartās acs, jo abas acis var nebūt skartas vienādā mērā. Izvērtējot devas atlikšanu un samazināšanu, ārstiem ir svarīgi ņemt vērā ne tikai radzenes izmeklēšanas rezultātus, bet arī redzes asuma izmaiņas un novērotos simptomus.

Ja deva ir samazināta acu nevēlamo blakusparādību dēļ, to nedrīkst atkārtoti palielināt. Vajadzības gadījumā devas atkārtota palielināšana ar acīm nesaistītu blakusparādību gadījumā jābalsta uz klīnisko vērtējumu.

3. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Ieteicamā devas pielāgošana
Acu nevēlamās blakusparādības ^b (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Vieglas (1. pakāpe) <i>Radzenes izmeklēšanas rezultāts(-i)</i> Viegla virspusēja punktveida keratopātija ar pasliktināšanos kopš terapijas sākuma, ar vai bez simptomiem. <i>BCVA izmaiņas</i> Snellena ekvivalentā redzes asuma samazināšanās par 1 rindu, salīdzinot ar sākumstāvokli.	Ārstēšana jāturpina, lietojot pašreizējo devu.

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Ieteicamā devas pielāgošana
	Vidēji smagas (2. pakāpe) <i>Radzenes izmeklēšanas rezultāts(-i)</i> Vidēji smaga virspusēja punktveida keratopātija, plankumveida mikrocistām līdzīgi izgulsnējumi, perifērs subepiteliāls sabiezējums vai jauns perifērs stromas apduļķojums. <i>BCVA izmaiņas</i> Samazināšanās no terapijas sākuma par 2 vai 3 rindām (un Snellena ekvivalents redzes asums nav sliktāks par 20/200). vai Smagas (3. pakāpe) <i>Radzenes izmeklēšanas rezultāts(-i)</i> Smaga virspusēja punktveida keratopātija, difūzi mikrocistām līdzīgi izgulsnējumi, arī radzenes centrālajā daļā, centrāls subepiteliāls sabiezējums vai jauns centrāls stromas apduļķojums. <i>BCVA izmaiņas</i> Samazināšanās no terapijas sākuma par par vairāk nekā 3 rindām (un Snellena ekvivalents redzes asums nav sliktāks par 20/200). Radzenes epitēlija defekts, piemēram, radzenes čūlas vai BCVA sliktāks par 20/200 (4. pakāpe)	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz radzenes izmeklēšanas rezultāti un BCVA uzlabojas līdz vieglai pakāpei vai vairāk. Zāļu lietošanu atsākt ar 1. līmeņa samazinātu devu, kā norādīts 2. tabulā. Ja toksicitāte tiek konstatēta pirms 2. cikla BPd lietošanas gadījumā, Blenrep deva 2. un turpmākajos ciklos ir jāsamazina līdz 1,9 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Pārtraukt lietošanu, līdz radzenes izmeklēšanas rezultāti un BCVA uzlabojas līdz vieglai pakāpei vai vairāk. Nepieciešamības gadījumā atsākt zāļu lietošanu ar 1. līmeņa samazinātu devu BVd lietošanas gadījumā un 2. līmeņa samazinātu

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Ieteicamā devas pielāgošana
	<i>Radzenes izmeklēšanas rezultāts(-i)</i> Radzenes epitēlija defekts, piemēram, radzenes čūlas. ^b <i>BCVA izmaiņas</i> Pasliktināšanās līdz Snellena ekvivalentajam redzes asumam, kas ir sliktāks par 20/200.	devu BpD lietošanas gadījumā, kā norādīts 2. tabulā. Ja simptomi pastiprinās un nereaģē uz atbilstošu ārstēšanu, jāapsver šo zāļu pilnīga lietošanas pārtraukšana.
Trombocitopēnija ^c (skatīt 4.4. apakšpunktu)	3. pakāpe	Bez asiņošanas: - Pacientiem, kuri saņem 2,5 mg/kg, Blenrep deva jāsamazina līdz 1,9 mg/kg. Ja piemērojams, BVD lietošanas gadījumā var apsvērt iepriekšējās devas lietošanas atsākšanu tiklīdz trombocitopēnija mazinās līdz 2. pakāpei vai vairāk. - Pacientiem, kuri saņem 1,9 mg/kg vai mazāku devu, lietošana jāturpina tādā pašā devā. Ar asiņošanu: - Pārtraukt Blenrep lietošanu, līdz traucējums mazinās līdz 2. pakāpei vai vairāk. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2,5 mg/kg, Blenrep lietošana jāatsāk 1,9 mg/kg devā. Pacientiem, kuri saņem 1,9 mg/kg vai mazāku devu, lietošana jāatsāk tādā pašā devā. Atbilstoši klīniskām indikācijām un vietējai praksei jāapsver papildu atbalstoša terapija (piemēram, transfūzija).
	4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu. Zāļu lietošanas atsākšana jāapsver, ja traucējums samazinās līdz 3. pakāpei vai vairāk un tikai tad, ja zāļu lietošanas atsākšanas laikā nav aktīvas asiņošanas. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2,5 mg/kg, Blenrep lietošana jāatsāk 1,9 mg/kg devā. Pacientiem, kuri saņem 1,9 mg/kg vai mazāku devu, lietošana jāatsāk tādā pašā devā.
Ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	2. pakāpe	Pārtraukt infūziju un nodrošināt atbalstošu ārstēšanu. Tiklīdz simptomi ir mazinājušies līdz 1. pakāpei vai vairāk, zāļu lietošana jāatsāk, samazinot infūzijas ātrumu par vismaz 50 %, un var apsvērt premedikāciju.
	3. pakāpe	Pārtraukt infūziju un nodrošināt atbalstošu ārstēšanu. Kad traucējums ir izzudis, zāļu lietošana jāatsāk ar samazinātu infūzijas ātrumu. Jāapsver premedikācija pirms nākamās infūzijas.
	4. pakāpe	Blenrep lietošana pilnībā jāizbeidz.

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Ieteicamā devas pielāgošana
		Ja rodas anafilaktiska vai dzīvībai bīstama infūzijas izraisīta reakcija, pilnībā jāizbeidz infūzija un jāsāk atbilstoša neatliekama aprūpe.
Pneimonīts (skatīt 4.8. apakšpunktu)	≥3. pakāpe	Blenrep lietošana pilnībā jāizbeidz.
Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. pakāpe	Pārtraukt Blenrep lietošanu, līdz traucējums mazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2,5 mg/kg, Blenrep lietošana jāatsāk 1,9 mg/kg devā. Pacientiem, kuri saņem 1,9 mg/kg vai mazāku devu, lietošana jāatsāk tādā pašā devā.
	4. pakāpe	Jāapsver Blenrep lietošanas pilnīga izbeigšana. Ja ārstēšana tiek turpināta, Blenrep lietošana jāpārtrauc, līdz traucējums mazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2,5 mg/kg, Blenrep lietošana jāatsāk 1,9 mg/kg devā. Pacientiem, kuri saņem 1,9 mg/kg vai mazāku devu, lietošana jāatsāk tādā pašā devā.

BCVA – labākais koriģētais redzes asums (*best corrected visual acuity*); BpD - Blenrep kopā ar pomalidomīdu un deksametazonu; BVD - Blenrep kopā ar bortezomību un deksametazonu.

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

^b Radzenes defekts var izraisīt radzenes čūlas. Tās nekavējoties un atbilstoši klīniskām indikācijām ir jāārstē acu ārstam. Radzenes čūla pēc definīcijas ir epitēlija defekts ar stromas infiltrāciju.

^c Ja trombocitopēnija tiek uzskatīta par saistītu ar slimību, to nepavada asiņošana, pēc transfūzijas tā mazinās un trombocītu skaits ir $> 25 \times 10^9/l$, var apsvērt ārstēšanas turpināšanu ar pašreizējo devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (aGFĀ 60-89 ml/min), vidēji smagiem (aGFĀ 30-59 ml/min), smagiem (aGFĀ < 30 ml/min un nav nepieciešama dialīze) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (aGFĀ < 15 ml/min un ir nepieciešama dialīze) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis pārsniedz normas augšējo robežu $[NAR] \leq 1,5 \times NAR$ un aspartāta transamināzes $[ASAT]$ līmenis ir jebkāds vai kopējā bilirubīna līmenis $\leq NAR$ un $ASAT > NAR$). Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis ir vairāk nekā $1,5 \times NAR$ līdz $\leq 3,0 \times NAR$ un jebkāds ASAT līmenis) vai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis ir $> 3,0 \times NAR$ un jebkāds ASAT līmenis) nav pietiekami, lai pamatotu devas ieteikumu; šiem pacientiem Blenrep drīkst lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Blenrep deva tiek noteikta, pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu pirms terapijas, un šīs zāles ir pētītas pacientiem ar ķermeņa masu no 37 līdz 170 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja ķermeņa masa terapijas laikā izmainās par >10 %, deva ir jāpārreķina, ņemot vērā faktisko ķermeņa masu devas ievadīšanas laikā.

Pediātriskā populācija

Blenrep nav paredzēts lietošanai pediātriskiem pacientiem recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas ārstēšanai.

Lietošanas veids

Blenrep ir paredzēts tikai intravenozai infūzijai un to ievada aptuveni 30 minūšu laikā ar intravenozo infūziju sūkni, izmantojot no polivinilhlorīda vai poliolefīna izgatavotu infūzijas sistēmu. Ja rodas ar infūziju saistīta reakcija (ISR), ievadīšanas laiks var būt ilgāks par 30 minūtēm, ja kopējais lietošanas laiks, ieskaitot gan devas sagatavošanu, gan ievadīšanu, nepārsniedz pieļaujamās 6 stundas.

Blenrep nedrīkst ievadīt vienmomenta intravenozas vai *bolus* injekcijas veidā.

Pirms ievadīšanas Blenrep ir jāatšķaida.

Atšķaidītais šķīdums nav jāfiltrē, taču, ja atšķaidītais šķīdums tiek filtrēts, ieteicams izmantot poliētersulfonu (PES) saturošu 0,2 µm vai 0,22 µm filtru.

Norādījumus par atšķaidīšanu, piesardzības pasākumiem pirms darbošanās ar zālēm vai to ievadīšanas, rīkošanos un flakonu iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

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.

Acu nevēlamās blakusparādības

Ir saņemti ziņojumi par acu nevēlamām blakusparādībām (piemēram, neskaidru redzi, acu sausumu, acu kairinājumu un fotofobiju) Blenrep lietošanas gadījumā. Biežāk ziņotie radzenes izmeklējumu rezultāti ir virspusēja punktveida keratopātija, mikrocistām līdzīgas epitēlija izmaiņas un sabiezējums ar vai bez redzes asuma izmaiņām vai simptomiem. Klīniski nozīmīgas redzes asums izmaiņas var būt saistītas ar īslaicīgi apgrūtinātu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.7. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka uz laiku izvairīties no tādām darbībām kā transportlīdzekļa vadīšana vai mehānismu apkalpošana, ja rodas ar redzi saistīti simptomi (skatīt 4.7. apakšpunktu), un nekavējoties ziņot par redzes izmaiņām. Ieteicama regulāra oftalmoloģiska kontrole.

Ārstiem arī jā mudina pacienti sniegt informāciju par jebkādiem ar acīm saistītiem simptomiem. Oftalmoloģiska izmeklēšana, tai skaitā redzes asuma novērtēšana un izmeklēšana ar spraugas lampu jāveic pirms katras devas ievadīšanas, ievadot pirmās četras Blenrep devas, un ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā vismaz 4 reizes dienā lietot konservantus nesaturošas mākslīgās asaras. Pacientiem līdz terapijas beigām jāizvairās no kontaktlēcu valkāšanas. Pārklājošās kontaktlēcas var lietot oftalmologa vadībā.

Pacientiem, kuriem radzenes izmeklēšanas laikā tiek konstatētas izmaiņas (keratopātijas, piemēram, virspusēja punktveida keratopātija vai mikrociestām līdzīgi izgulsnējumi) ar redzes asuma pārmaiņām vai bez tām, ņemot vērā konstatēto izmaiņu smaguma pakāpi, var būt jāpielāgo zāļu deva (jāatliek zāļu ievadīšana un/vai jāsamazina deva) vai jāpārtrauc zāļu lietošana (skatīt 3. tabulu).

Ir ziņots par gadījumiem ar izmaiņām radzenes subbazālajā nervu pinumā (piemēram, par nervu šķiedru fragmentāciju un nervu šķiedru zudumu), kas izraisa radzenes hipoestēziju, un radzenes čūlu (čūlainā un infekciozā keratīta) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tās nekavējoties un atbilstoši klīniskām indikācijām ir jāārstē acu ārstam. Ārstēšana ar Blenrep ir jāpārtrauc, līdz radzenes čūla ir sadzījusī (skatīt 3. tabulu).

Trombocitopēnija

Ir saņemti ziņojumi par trombocitopēnijas epizodēm (trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu) Blenrep lietošanas gadījumā. Trombocitopēnija var izraisīt nopietnus ar asiņošanu saistītus traucējumus, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta un intrakraniālu asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visu ārstēšanas laiku bieži jākontrolē pilna asinsaina, leikocitārā formula un trombocītu skaits. 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 3. tabulu). Atbilstoši standarta medicīnas praksei var nodrošināt atbalstošu terapiju (piemēram, trombocītu transfūzijas).

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR)

Saistībā ar Blenrep lietošanu ir saņemti ziņojumi par infūzijas izraisītām reakcijām. Lielākā daļa ISR bija 1. vai 2. pakāpes un izzuda tajā pašā dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja zāļu lietošanas laikā rodas 2. pakāpes vai smagāka ar infūziju saistīta reakcija, ņemot vērā simptomu smaguma pakāpi, 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 nākamām infūzijām jāapsver premedikācija (skatīt 3. tabulu).

Pneimonīts

Lietojot Blenrep, novēroti pneimonīta gadījumi, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu. Pacienti ar pirmreizējiem neizskaidrojamiem plaušu simptomiem vai to pastiprināšanos (piemēram, klepu, aizdusu) ir jāizmeklē, lai izslēgtu iespējamu pneimonītu. Ja ir aizdomas par 3. pakāpes vai smagāku pneimonītu vai tā diagnoze tiek apstiprināta, ieteicams pārtraukt Blenrep lietošanu un uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

B hepatīta vīrusa reaktivācija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas ir vērstas pret B šūnām, tai skaitā Blenrep, ir iespējama B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija, kas dažos gadījumos var izraisīt zibensveida hepatītu, aknu mazspēju un nāvi. Pacienti ar pozitīviem HBV seroloģisko izmeklējumu rezultātiem saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām ir jākontrolē attiecībā uz HBV reaktivācijas klīniskajām un laboratoriskajām pazīmēm. Pacientiem, kuriem Blenrep lietošanas laikā notiek HBV reaktivācija, ārstēšana ar Blenrep ir jāpārtrauc, un pacienti ir jāārstē saskaņā ar klīniskām vadlīnijām.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāts 80

Šīs zāles satur polisorbātu 80 (E433), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas. Katrā 70 mg flakonā ir

0,28 mg polisorbāta 80 (E433) 1,4 ml atvelkama pagatavota šķīduma, un katrā 100 mg flakonā ir 0,4 mg polisorbāta 80 (E433) 2 ml atvelkama pagatavota šķīduma.

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ņemot vērā pieejamos *in vitro* un klīniskos datus, belantamaba mafodotīnam ir mazs farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas zāļu mijiedarbības risks. Belantamaba mafodotīna klīniskie farmakokinētiskie novērtējumi kombinācijā ar bortezomibu, lenalidomīdu, pomalidomīdu un/vai deksametazonu neliecina par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību starp belantamaba mafodotīnu un šīm mazmolekulārajām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Sievietes

Pirms Blenrep terapijas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jānosaka grūtniecības statuss. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar Blenrep un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija.

Vīrieši

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

Grūtniecība

Datu par belantamaba mafodotīna lietošanu grūtniecēm nav. Ņemot vērā citotoksiskās sastāvdaļas monometilauristatīna F (MMAF) darbības mehānismu, belantamaba mafodotīna lietošana grūtniecēm var nodarīt kaitējumu embrijam-auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka imūnglobulīni (IgG) šķērso placentāro barjeru. Belantamaba mafodotīns ir IgG, tādēļ tas var tikt nodots no mātes vēl nedzimušajam auglim.

Blenrep nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums mātei atsver iespējamo risku auglim. Ja jāārstē grūtniece, viņa skaidri jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai belantamaba mafodotīns cilvēkam izdalās mātes pienā. Imūnglobulīns G (IgG) nelielā daudzumā ir konstatējams cilvēka pienā. Tā kā belantamaba mafodotīns ir humanizēta IgG monoklonāla anti viela un, ņemot vērā tā darbības mehānismu, tas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības ar mātes pienu barotiem ārstēto sieviešu jaundzimušajiem vai zīdaiņiem.

Blenrep nedrīkst lietot krūts barošanas laikā un no barošanas ar krūti jāatturas vismaz 3 mēnešus pēc Blenrep pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Ņemot vērā atrades dzīvniekiem un darbības mehānismu, belantamaba mafodotīns var ietekmēt sieviešu un vīriešu ar reproduktīvo potenciālu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tādēļ ārsti sievietes ar reproduktīvo potenciālu un vīriešus, kuri tiek ārstēti ar Blenrep un vēlas bērnus nākotnē, var konsultēt par fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Blenrep mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus Blenrep lietošanas laikā, jo tas var ietekmēt pacientu redzi un spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jo ir iespējama ietekme uz redzes asumu un citas ar acīm saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās (jebkādas pakāpes) nevēlamās blakusparādības bija radzenes izmaiņas (tai skaitā keratopātija) (84 %), samazināts redzes asums (81 %), trombocitopēnija (62 %), neskaidra redze (52 %), acu sausums (36 %), svešķermeņa sajūta acīs (32 %), fotofobija (30 %), acu kairinājums (28 %), neitropēnija (27 %), anēmija (23 %), caureja (23 %), neiropātijas (23 %) un sāpes acīs (21 %).

Biežākās nopietnās (jebkādas pakāpes) nevēlamās blakusparādības bija pneimonija (9 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (4 %), COVID-19 (3 %), COVID-19 pneimonija (3 %) un trombocitopēnija (2 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu pārtraukušo pacientu īpatsvars bija 24 %. Biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija ar acīm saistīti notikumi (7 %).

Nevēlamu blakusparādību dēļ deva tika samazināta 63 % gadījumu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta deva, bija acu bojājumi (39 %), trombocitopēnija (12 %), samazināts trombocītu skaits (6 %), bezmiegs (5 %), perifēra sensora neiropātija (5 %), perifēra neiropātija (5 %), neitropēnija (4 %), nespēks (3 %) un samazināts neitrofilo leukocītu skaits (2 %).

Nevēlamu blakusparādību dēļ devas ievadīšana tika atlikta 83 % gadījumu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika atlikta devas ievadīšana, bija acu bojājumi (67 %), trombocitopēnija (16 %), COVID-19 (11 %), samazināts trombocītu skaits (8 %), neitropēnija (8 %), augšējo elpceļu infekcija (7 %), pneimonija (7 %), caureja (4 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (4 %), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (4 %), perifēra sensora neiropātija (4 %), bronhīts (3 %), COVID-19 pneimonija (3 %), katarakta (3 %), perifēra neiropātija (3 %) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (3 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz jebkāda cēloņa nevēlamo blakusparādību biežumu pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ir bijuši pakļauti belantamaba mafodotīna iedarbībai un kuriem pēc rūpīgas izvērtēšanas cēloņsakarība starp zālēm un nevēlamo notikumu ir vismaz pamatoti iespējama.

Belantamaba mafodotīna drošums ir vērtēts vairāk nekā 7500 pacientiem ar multiplo mielomu, tai skaitā 516 pacientiem, kuri saņēma belantamaba mafodotīnu trīskāršās kombinācijās pētījumos DREAMM-6 (1./2. fāzes atklāts devas izpētes pētījums), DREAMM-7 un DREAMM-8, 312 pacientiem, kuri saņēma belantamaba mafodotīnu monoterapijā pētījumos DREAMM-2 un DREAMM-3, kā arī pacientiem, kuri zāles lietojuši pēc to reģistrācijas.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas 4. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums ir definēts šādi:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$

Bieži: no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

Retāk: no $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$

Reti: no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$

Ļoti reti: $< 1/10\ 000$

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā ar belantamaba mafodotīnu ārstētajiem multiplās mielomas pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (%)	
			Jebkāda pakāpe	3. - 4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	COVID-19	Ļoti bieži	18	3
	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	15	<1
	Pneimonija	Ļoti bieži	13	7
	Urīnceļu infekcija	Bieži	9	2
	Bronhīts	Bieži	5	<1
	COVID-19 pneimonija	Bieži	3	2
	B hepatīta reaktivācija	Retāk	<1	<1
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^a	Ļoti bieži	62	47
	Neitropēnija ^b	Ļoti bieži	27	22
	Anēmija	Ļoti bieži	23	12
	Limfopēnija ^c	Ļoti bieži	10	7
	Leikopēnija ^d	Bieži	9	4
	Febrila neitropēnija	Bieži	1	1
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipogammaglobulinēmija	Bieži	2	<1
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Bieži	8	<1
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži	13	1
Nervu sistēmas traucējumi	Neiropātijas ^e	Ļoti bieži	23	2
Acu bojājumi	Izmaiņas, kas konstatētas, veicot radzenes izmeklēšanu (tai skaitā keratopātija) ^{f,g}	Ļoti bieži	84	62
	Samazināts redzes asums ^f	Ļoti bieži	81	50
	Neskaidra redze	Ļoti bieži	52	13
	Sausas acis	Ļoti bieži	36	5
	Svešķermeņa sajūta acīs	Ļoti bieži	32	2
	Fotofobija	Ļoti bieži	30	1
	Acu kairinājums	Ļoti bieži	28	3
	Acu sāpes	Ļoti bieži	21	<1
	Katarakta	Ļoti bieži	13	4
	Redzes traucējumi	Bieži	8	5
	Pastiprināta asarošana	Bieži	5	<1
	Dubultošanās	Bieži	3	<1
	Acu nieze	Bieži	2	<1
	Nepatīkama sajūta acīs	Bieži	1	<1

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (%)	
			Jebkāda pakāpe	3. - 4. pakāpe
	Radzenes čūla ^h	Bieži	1	<1
	Radzenes hipoestēzija	Nav zināms	-	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Ļoti bieži	11	<1
	Dispnoja	Bieži	9	1
	Pneimonīts	Retāk	<1	<1
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	23	2
	Slikta dūša	Ļoti bieži	17	<1
	Aizcietējums	Ļoti bieži	15	<1
	Vemšana	Bieži	7	<1
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	15	2
	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	13	3
	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Ļoti bieži	11	5
	Porto-sinusoidāls asinsvadu bojājums ⁱ	Retāk	<1	<1
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Bieži	4	<1
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži	11	<1
	Muguras sāpes	Ļoti bieži	11	1
	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis	Bieži	3	1
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Albuminūrija ^j	Bieži	3	<1
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	Ļoti bieži	19	3
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	18	<1
	Astēnija	Bieži	6	1
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas ^k	Ļoti bieži	11	<1

^a Ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

^b Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.

^c Ietver limfopēniju un samazinātu limfocītu skaitu.

^d Ietver leukopēniju un samazinātu balto asins šūnu skaitu.

^e Ietver perifēru sensoru neiropātiju, perifēru neiropātiju, neiralģiju, polineiropātiju, perifēru motoru neiropātiju, jušanas zudumu, perifēru sensorimotoru neiropātiju.

^f Pamatojoties uz oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem.

^g Ietver virspusēju punktveida keratopātiju, mikrocistām līdzīgas epitēlija izmaiņas, svītrainu virpuļveidīgu krāsojuma rakstu, subepitēliālu sabiezējumu, radzenes epitēlija defektus un stromas apduļķojumu ar redzes asuma izmaiņām vai bez tām.

- ^h Ietver infekciozo keratītu un čūlaino keratītu.
- ⁱ Pazīmes vai simptomi var būt patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti, portālā hipertensija, varikozi paplašināti asinsvadi un ascīts.
- ^j Ietver albuminūriju, albumīnu urīnā, palielinātu albumīna/kreatinīna attiecību urīnā un mikroalbuminūriju.
- ^k Ietver nevēlamās blakusparādības, kuras tiek uzskatītas par saistītām ar infūziju. Infūzijas izraisītas reakcijas var būt, bet ne tikai paaugstināta ķermeņa temperatūra, drebuļi, caureja, slikta dūša, astēnija, hipertensija, letarģija un tahikardija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Acu nevēlamās blakusparādības

Apvienotajās datu kopās no 3 pētījumiem, kuros belantamaba mafodotīns lietots kombinācijā ar citiem terapijas līdzekļiem (n = 516) - DREAMM-6 (1./2. fāzes atklāts devas izpētes pētījums), DREAMM-7 un DREAMM-8, bija ziņojumi par acu bojājumiem un tās ietvēra oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultātus un acu nevēlamās blakusparādības.

Biežākās (>25 %) bija samazināts redzes asums (90 %), oftalmoloģiskas izmeklēšanas laikā konstatētas radzenes izmaiņas (89 %), neskaidra redze (62 %), acu sausums (44 %), svešķermeņa sajūta acīs (40 %), fotofobija (37 %), acu kairinājums (35 %) un sāpes acīs (27 %).

Radzenes izmeklēšanas rezultāti (keratopātijas, piemēram, virspusēja punktveida keratopātija un mikrocistām līdzīgas nogulsnes), pamatojoties uz oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem: 5 % pacientu - 1. pakāpes bojājums, 14 % - 2. pakāpes bojājums, 59 % - 3. pakāpes bojājums un 12 % - 4. pakāpes bojājums. Par radzenes čūlu (čūlainu un infekciozu keratītu) ziņots < 1 % pacientu (n = 5). Par vismaz vienu radzenes izmeklēšanas laikā konstatētu bojājumu vai ar BCVA saistītu (≥ 2. pakāpes) notikumu ziņots 86 % pacientu.

5. tabulā sniegts kopsavilkums par redzes pasliktināšanos pacientiem ar normālu redzi pirms terapijas (Snellena ekvivalentais redzes asums 20/25 vai labāks vismaz vienā acī) un radzenes izmeklēšanas rezultātiem, kas iegūti, apkopojot datus par belantamaba mafodotīna lietošanu kombinācijā ar citiem terapijas līdzekļiem.

5. tabula. Pirmo acu bojājumu ilguma mediāna un izžušana klīniskajos pētījumos (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Abpusēja BCVA samazināšanās		Radzenes izmeklēšanas rezultāti (2.+ pakāpes bojājumi)
	20/50 vai sliktāka redze	20/200 vai sliktāka redze	
Pacienti ar bojājumu, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Laika mediāna līdz pirmās epizodes sākumam (dienas)	85	99	43
Pirmā bojājuma mazināšanās ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NP
Pirmā bojājuma izžušana ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Laika mediāna līdz pirmā bojājuma izžušanai, dienas (diapazons)	57 (8; 908)	86,5 (22; 194)	106 (8; 802)
Pirmais bojājums turpinās ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Zāļu lietošana un novērošana turpinās, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
Pārtraukta zāļu lietošana un novērošana turpinās, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Pārtraukta zāļu lietošana un novērošana pabeigta, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NP - nav piemērojams.

- ^a Uzlabošanās bija definēta kā 20/50, 20/200 vai sliktāka redzes vērtējuma nekonstatēšana vismaz vienā acī.
- ^b Datu apkopošanas noslēgumā (DREAMM-6: 2023. gada 28. februārī; DREAMM-7: 2023. gada 02. oktobrī; DREAMM-8: 2024. gada 29. janvārī).
- ^c BCVA izmaiņu izžušana bija definēta kā 20/25 vai labāks rādītājs vismaz vienā acī.
- ^d Radzenes izmeklēšanas laikā konstatēto izmaiņu izžušana bija definēta kā 1. pakāpe vai labāks vērtējums, pamatojoties uz oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pētījumos DREAMM-6, DREAMM-7 un DREAMM-8 (n = 516) ISR sastopamība bija 6 %. Tika ziņots, ka gandrīz visas ISR bija 1. (2 %) un 2. pakāpes (4 %), bet <1 % pacientu radās 3. pakāpes ISR. Viens pacients pārtrauca šo zāļu lietošanu ISR dēļ. ISR sastopamība bija 4 % pirmās infūzijas laikā, < 1 % otrās infūzijas laikā un 2 % turpmāko infūziju laikā. ISR 3 % pacientu ar traucējumu tika novērsta, samazinot devu, 41 % - atliekot devas ievadīšanu, bet 50 % bija nepieciešama papildu premedikācija.

Trombocitopēnija

Pētījumos DREAMM-6, DREAMM-7 un DREAMM-8 (n = 516) ar trombocitopēniju saistīti traucējumi (trombocitopēnija un samazināts trombocītu skaits) radās 74 % pacientu. 2. pakāpes ar trombocitopēniju saistīti traucējumi radās 10 % pacientu, 3. pakāpes - 26 % un 4. pakāpes - 33 % pacientu. Klīniski nozīmīga (≥ 2 . pakāpes) asiņošana radās 5 % pacientu, kuriem vienlaicīgi bija zems trombocītu līmenis (3.-4. pakāpe). Šie klīniski nozīmīgie ar asiņošanu saistītie traucējumi bija trombocitopēnija, samazināts trombocītu skaits, deguna asiņošana, urīnceļu asiņošana, hemoroīdu asiņošana, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, asiņošana mutes dobumā, cerebrāla asiņošana un hematūrija un to smagums atbilda 2. pakāpei < 1 % pacientu, 3. pakāpei 2 % pacientu, 4. pakāpei 3 % pacientu un 5. pakāpei < 1 % pacientu. Laikā līdz pirmās trombocitopēnijas epizodes sākumam mediāna bija 8 dienas (diapazons: 1, 659). Pirmās trombocitopēnijas epizodes ilguma mediāna bija 15 dienas (diapazons: 1, 361). Trombocitopēnija 35 % pacientu ar traucējumu tika novērsta, samazinot devu, 44 % - atliekot devas ievadīšanu, bet 2 % bija nepieciešama pilnīga zāļu lietošanas pārtraukšana.

Infekcijas

Pētījumos DREAMM-6, DREAMM-7 un DREAMM-8 (n = 516) par COVID-19 tika ziņots 23 % pacientu, 4 % pacientu tā bija 3. pakāpes un < 1 % - 4. pakāpes infekcija. Letāls iznākums bija < 1 % pacientu, 16 % pacientu bija veselības traucējums, kura dēļ bija jāatliek devas ievadīšana, bet < 1 % gadījumu zāļu lietošana bija pilnībā jāizbeidz.

Pētījumos DREAMM-6, DREAMM-7 un DREAMM-8 (n = 516) par pneimoniju tika ziņots 18 % pacientu, 9 % pacientu tā bija 3. pakāpes un < 1 % - 4. pakāpes pneimonija. No konstatētajiem pneimonijas gadījumiem 2 % gadījumu beidzās letāli, < 1 % gadījumu tika samazināta zāļu deva, 11 % gadījumu tika atlikta zāļu ievadīšana, bet 2 % gadījumu zāļu lietošana bija pilnībā jāizbeidz.

Pētījumos DREAMM-6, DREAMM-7 un DREAMM-8 (n = 516) par COVID-19 pneimoniju tika ziņots 5 % pacientu, 3 % pacientu tā bija 3. pakāpes un < 1 % - 4. pakāpes pneimonija. Letāls iznākums bija 1 % pacientu, 4 % pacientu bija veselības traucējums, kura dēļ bija jāatliek devas ievadīšana, bet < 1 % gadījumu zāļu lietošana bija pilnībā jāizbeidz.

Gados vecāki cilvēki

Pētījumos DREAMM-6, DREAMM-7 un DREAMM-8 (n = 516) 226 pacienti bija jaunāki par 65 gadiem, 211 pacienti bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem, un 79 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki.

Nopietni nevēlami notikumi radās 45 % pacientu vecumā līdz 65 gadiem, salīdzinot ar 60 % pacientu vecumā no 65 līdz 75 gadiem un 56 % 75 gadus vecu un vecāku pacientu. Biežākā nopietnā nevēlamā

blakusparādība bija pneimonija 9 % pacientu vecumā līdz 65 gadiem, 17 % pacientu vecumā no 65 līdz 75 gadiem un 9 % pacientu 75 gadu veco un vecāko pacientu grupā.

Acu bojājumi (3. vai 4. pakāpes) radās 76 % pacientu vecumā līdz 65 gadiem, salīdzinot ar 79 % pacientu vecumā no 65 līdz 75 gadiem un 71 % 75 gadus vecu vai vecāku pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiska antidota belantamaba mafodotīna pārdozēšanas gadījumā nav. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jākontrolē, vai pacientiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk piemērota atbalstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATKĶ kods: L01FX15.

Darbības mehānisms

Belantamaba mafodotīns ir humanizēta IgG1 kappa monoklonāla antiķiela, kas konjugēta ar citotoksisku līdzekli mcMMAF. Belantamaba mafodotīns piesaistās pie BCMA uz šūnas virsmas un strauji iekļūst šūnā. Pēc iekļūšanas audzēja šūnā atbrīvojas citotoksiskais līdzeklis (cis-mcMMAF), kas iznīcina mikrokānāliņu tīklu, izraisot šūnas cikla apstāšanos un apoptozi. Antiķiela uzlabo arī imūnsistēmas efektoršūnu piesaisti un aktivizāciju, nonāvējot audzēja šūnas ar antiķieli atkarīgas šūnu citotoksiskātes un fagocitozes mehānismu. Belantamaba mafodotīna inducēto apoptozi pavada imunogēniskas šūnu bojāejas marķieri, kas var veicināt adaptīvu imūnsistēmas atbildes reakciju pret audzēja šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot devā līdz 3,4 mg/kg ik pēc 3 nedēļām, belantamaba mafodotīns vai cys-mcMMAF neizraisīja nozīmīgu QTc pagarināšanos (>10 ms).

Imunogenitāte

Antivielas pret zālēm (APZ) tika konstatētas reti. Netika konstatēta APZ ietekme uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

DREAMM-7: belantamaba mafodotīns kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu

Belantamaba mafodotīna efektivitāte un drošums kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (BVd) tika pētīts daudzcentru, randomizētā (1:1), atklātā, 3. fāzes pētījumā pacientiem ar multiplo mielomu (MM), kuriem bija radies recidīvs pēc ārstēšanas ar vismaz vienas līnijas terapiju.

BVd grupā (N = 243) pacienti saņēma belantamaba mafodotīnu 2,5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām katra cikla 1. dienā; bortezomibu 1,3 mg/m² (subkutāni) 1.-8. cikla (21 dienas ciklu)

1., 4., 8. un 11. dienā un 20 mg deksametazona (intravenozas infūzijas veidā vai iekšķīgi) bortezomība lietošanas dienā un nākamajā dienā pēc bortezomība lietošanas. Daratumumaba, bortezomība un deksametazona (DVd) grupā (N = 251) pacienti saņēma daratumumabu 16 mg/kg (i.v.) katru nedēļu 1.-3. ciklā, ik pēc 3 nedēļām 4.-8. ciklā un ik pēc 4 nedēļām $\geq$ 9. ciklā. Deksametazona un bortezomība lietošanas shēmas abās grupās bija vienādas. Ārstēšana abās grupās tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nāvei, nepieņemamai toksicitātei, piekrišanas atsaukšanai vai pētījuma beigām. Pacienti tika stratificēti pēc Revidētās starptautiskās stadiju noteikšanas sistēmas (*Revised International Staging System*; R-ISS), iepriekšējās bortezomība lietošanas un iepriekšējās terapijas līniju skaita.

Galvenie piemērotības kritēriji pētījumam bija atbilstoši Starptautiskās mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group*; IMWG) kritērijiem apstiprināta MM diagnoze, iepriekš veikta vismaz vienas līnijas MM terapija un dokumentēta slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā vai pēc tās. Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem bija bortezomība nepanesība, rezistence pret divas reizes nedēļā lietotu bortezomību, iepriekš bija veikta ārstēšana ar BCMA mērķterapiju, pastāvīga $\geq$ 2. pakāpes perifēra neiropātija vai neiropātiskas sāpes, vai viņiem bija aktuāla radzenes epitēlija slimība, izņemot vieglu punktveida keratopātiju.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*; PFS), ko, pamatojoties uz IMWG MM kritērijiem novērtēja maskēta neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee*; IRC).

Pētījumā DREAMM-7 efektivitāte tika vērtēta pavisam 494 pacientiem. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un pacientu īpašības abās grupās bija līdzīgas, tai skaitā vecuma mediāna 65 gadi (36 % vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 14 % 75 gadus veci vai vecāki); 55 % vīriešu, 45 % sieviešu; 83 % baltās rases pārstāvji, 12 % aziāti, 4 % melnās rases pārstāvji, <1 % jauktas rases pārstāvji; R-ISS stadija atlases laikā I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % augsts citoģenētisks risks, iepriekš izmantoto terapijas līniju skaita mediāna 1; 8 % ekstramedulāra slimība (EMS); un no tiem, kuri saņēma ārstēšanu (N = 488), Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālo spēju vērtējums (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; ECOG PS) 0 (48 %), 1 (48 %) vai 2 (4 %). BVd grupā 90 % pacientu iepriekš saņēma proteasomu inhibitoru terapiju (bortezomību, karfilzomību, iksazomību), 81 % pacientu iepriekš bija saņēmuši imūnmodulatoru terapiju (lenalidomīdu, talidomīdu, pomalidomīdu), un 67 % pacientu iepriekš tika veikta autologa cilmes šūnu transplantācija (ACŠT). 9 % pacientu bija rezistenti pret proteasomu inhibitoru terapiju, un 39 % pacientu bija rezistenti pret imūnmodulatoru terapiju. DVd grupā 86 % pacientu iepriekš bija saņēmuši proteasomu inhibitoru terapiju (bortezomību, karfilzomību, iksazomību), 86 % pacientu iepriekš bija saņēmuši imūnmodulatoru terapiju (lenalidomīdu, talidomīdu, pomalidomīdu), un 69 % pacientu iepriekš tika veikta autologa cilmes šūnu transplantācija (ACŠT). 10 % pacientu bija rezistenti pret proteasomu inhibitoru terapiju, un 41 % pacientu bija rezistenti pret imūnmodulatoru terapiju.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar belantamaba mafodotīnu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar daratumumabu, bortezomību un deksametazonu, statistiski nozīmīgi uzlabojās PFS, kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS) un minimālās atlikušās slimības (*minimal residual disease*; MRD) negativitātes rādītājs. Efektivitātes rezultāti pirmās starpposma analīzes laikā (datu apkopošanas noslēgums 2023. gada 2. oktobrī), izņemot OS, kuras dati ņemti no otrās starpposma analīzes datu apkopošanas noslēguma brīža (2024. gada 7. oktobra), ir norādīti 6. tabulā un 1. un 2. attēlā.

6. tabula. Pētījuma DREAMM-7 efektivitātes rezultāti

	Belantamaba mafodotīns kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (BVd) ^a N = 243	Daratumumabs kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (DVd) ^a N = 251
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)^b		
Pacientu, kuriem konstatēts notikums, skaits (%)	91 (37)	158 (63)
Mediāna mēnešos (95 % TI) ^c	36,6 (28,4, NS)	13,4 (11,1; 17,5)
Riska attiecība (95 % TI) ^d	0,41 (0,31; 0,53)	
p vērtība ^e	<0,00001	
Sekundārie mērķa kritēriji		
Kopējā dzīvildze (OS)		
Pacientu, kuriem konstatēts notikums, skaits (%)	68 (28)	103 (41)
Mediāna mēnešos (95 % TI) ^c	NS (NS, NS)	NS (41, NS)
Riska attiecība (95 % TI) ^d	0,58 (0,43; 0,79)	
p vērtība	0,00023	
Minimālās atlieku slimības (MRD) negativitātes rādītājs^{b,f,g}		
Pacientu procentuālais daudzums, (95 % TI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
p vērtība ^h	<0,00001	

TI - ticamības intervāls; NS - nav sasniegts.

^a Efektivitātes dati iegūti, pamatojoties uz ārstēt paredzēto pacientu (*intent-to-treat*; ITT) populāciju.

^b Atbildes reakcija tika vērtēta, pamatojoties uz IRC vērtējumu saskaņā ar IMWG kritērijiem.

^c Pēc *Brookmeyer* un *Crowley* metodes.

^d Pamatojoties uz stratificēto Cox regresijas modeli.

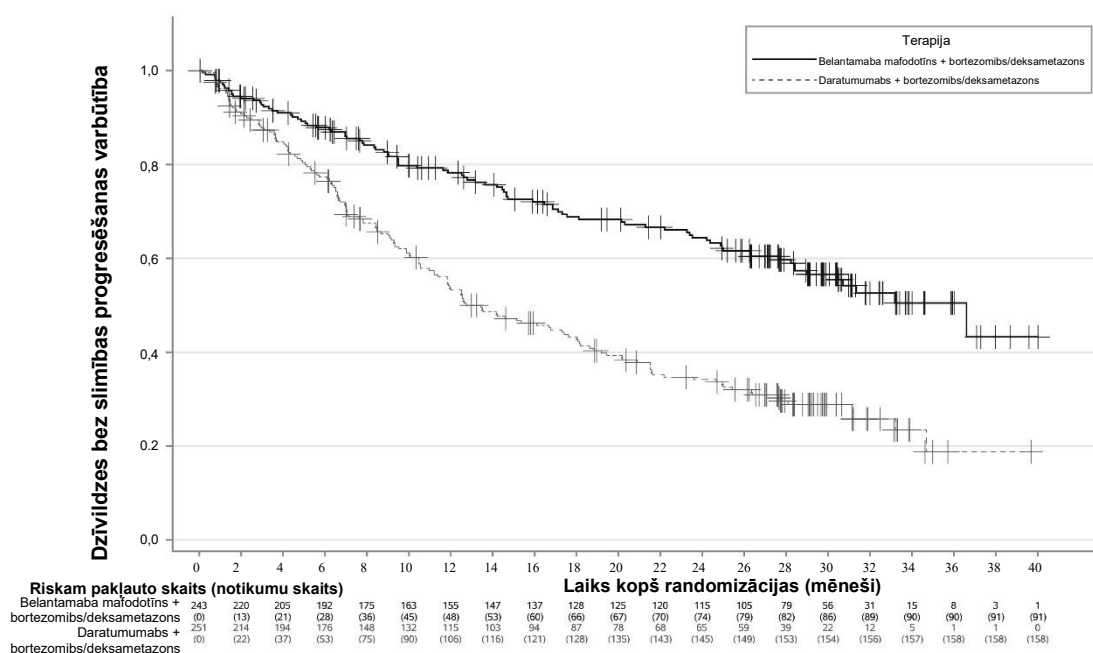
^e Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

^f Pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju vai izteiktāku uzlabojumu.

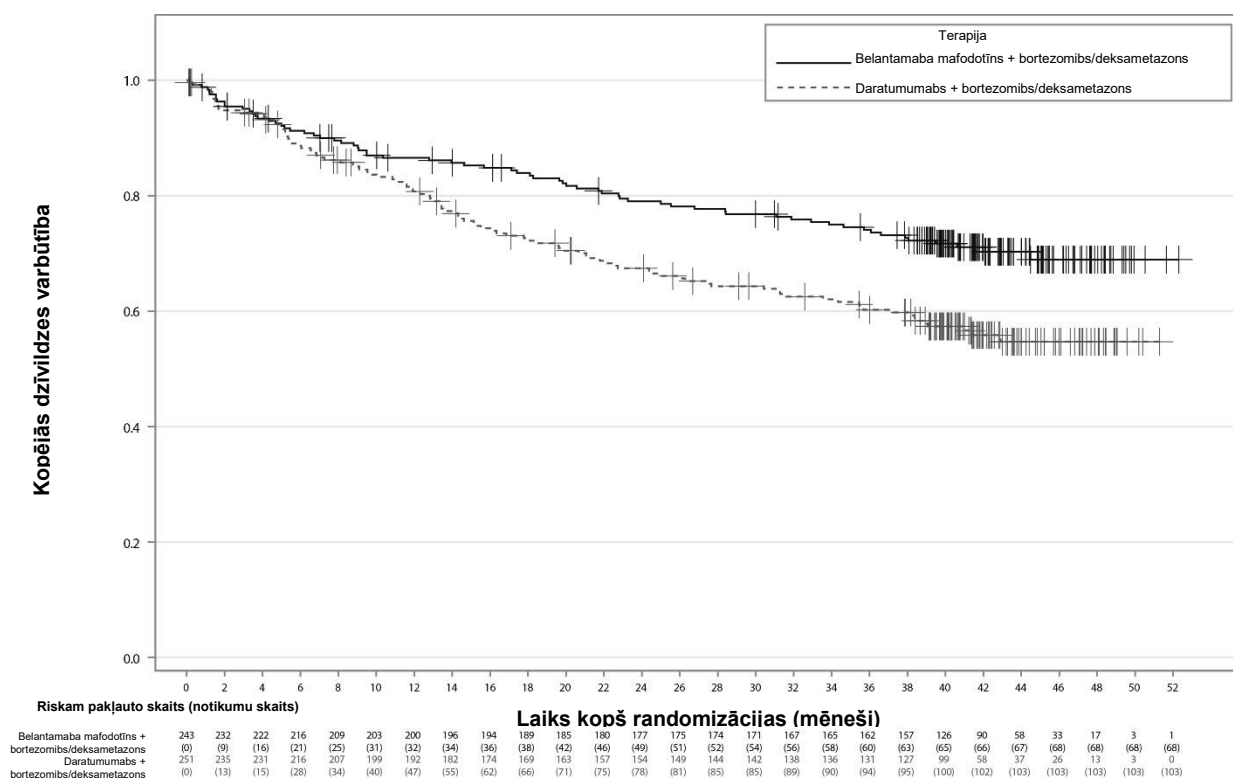
^g Vērtēts, izmantojot jaunākās paaudzes sekvencēšanu (*Next Generation Sequencing*; NGS) ar 10⁻⁵ robežvērtību.

^h Divpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificēto *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier* likne atbilstoši IRC vērtējumam pētījumā DREAMM-7



2. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* likne pētījumā DREAMM-7



DREAMM-8: belantamaba mafodotīns kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu

Belantamaba mafodotīna efektivitāte un drošums kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (BPd) tika pētīts daudzcentru, randomizētā (1:1), atklātā, 3. fāzes pētījumā pacientiem ar multiplo mielomu (MM), kuriem bija radies recidīvs pēc ārstēšanas ar vismaz vienas līnijas terapiju, tai skaitā lenalidomīdu.

BPd grupā (N = 155) pacienti saņēma belantamaba mafodotīnu 2,5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā vienu reizi 1. cikla (28 dienu cikla) 1. dienā, pēc tam belantamaba mafodotīnu 1,9 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ik pēc 4 nedēļām, sākot ar 2. cikla 1. dienu (28 dienu ciklos); 4 mg pomalidomīda (iekšķīgi [p.o.]) 1.-21. dienā un 40 mg deksametazona p.o. visu (28 dienu) ciklu 1., 8., 15. un 22. dienā. Pomalidomīda, bortezomība un deksametazona (PVd) grupā (N = 147) 4 mg pomalidomīda p.o. lietoja ik pēc 3 nedēļām visu (21 dienas) ciklu 1.-14. dienā; bortezomībs 1,3 mg/m² tika ievadīts subkutāni 1.-8. cikla 1., 4., 8., un 11. dienā un ≥ 9. cikla (21 dienas ciklu) 1. un 8. dienā. 20 mg deksametazona p.o. tika lietoti bortezomība lietošanas dienā un nākamajā dienā pēc bortezomība lietošanas. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem deksametazona devas līmenis katrā grupā tika samazināts uz pusi. Ārstēšana abās grupās tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei, piekrišanas atsaukšanai, citas pretvēža terapijas uzsākšanai vai pētījuma beigām/nāvei. Pacienti tika stratificēti pēc iepriekš izmantoto terapijas līniju skaita, iepriekšējās bortezomība lietošanas, iepriekšējās anti-CD38 terapijas un Starptautiskās stadijas noteikšanas sistēmas (*International Staging System*; ISS) statusa.

Galvenie piemērotības kritēriji bija atbilstoši IMWG kritērijiem apstiprināta MM diagnoze, iepriekš veikta vismaz vienas līnijas MM terapija, tai skaitā lietots lenalidomīds, un dokumentēta slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā vai pēc tās. Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem iepriekš bija veikta ārstēšana ar pomalidomīdu vai bija tā nepanesība, ja viņi iepriekš bija ārstēti ar BCMA mērķterapiju vai ja viņiem bija aktuāla radzenes slimība, izņemot vieglu punktveida keratopātiju.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija PFS, ko, pamatojoties uz IMWG MM kritērijiem novērtēja maskēta IRC.

Pētījumā DREAMM-8 efektivitāte tika vērtēta pavisam 302 pacientiem. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un pacientu īpašības abās grupās bija līdzīgas, tai skaitā vecuma mediāna 67 gadi (43 % vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 18 % 75 gadus veci vai vecāki); 60 % vīriešu, 40 % sieviešu; 86 % baltās rases pārstāvji, 12 % aziāti, < 1 % Havaju salu vai citu Klusā okeāna salu iedzīvotāji, < 1 % jauktas rases pārstāvji; ISS stadija atlases laikā I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % augsts citoģenētisks risks, iepriekš izmantoto terapijas līniju skaita mediāna 1; 10 % EMS; un no tiem, kuri saņēma ārstēšanu (N = 295), ECOG PS 0 (55 %), 1 (42 %) vai 2 (3 %). BPd grupā 100 % pacientu iepriekš bija saņēmuši imūnmodulatoru terapiju (lenalidomīdu, talidomīdu), 90 % pacientu iepriekš bija saņēmuši proteasomu inhibitoru terapiju (bortezomību, karfilzomību, iksazomību), 25 % pacientu iepriekš bija saņēmuši anti-CD38 terapiju (daratumumabu, isataksimabu), un 64 % pacientu iepriekš tika veikta ACŠT. 82 % pacientu bija rezistenti pret imūnmodulatoru terapiju, 26 % pacientu bija rezistenti pret proteasomu inhibitoru terapiju un 23 % pacientu bija rezistenti pret anti-CD38 terapiju. PVd grupā 100 % pacientu iepriekš bija saņēmuši imūnmodulatoru terapiju (lenalidomīdu, talidomīdu), 93 % pacientu iepriekš bija saņēmuši proteasomu inhibitoru terapiju (bortezomību, karfilzomību, iksazomību), 29 % pacientu iepriekš bija saņēmuši anti-CD38 terapiju (daratumumabu, isataksimabu, anti-CD38), un 56 % pacientu iepriekš bija veikta ACŠT. 76 % pacientu bija rezistenti pret imūnmodulatoru terapiju, 24 % pacientu bija rezistenti pret proteasomu inhibitoru terapiju un 24 % pacientu bija rezistenti pret anti-CD38 terapiju.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar belantamaba mafodotīnu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar pomalidomīdu, bortezomību un deksametazonu, kopējā populācijā statistiski nozīmīgi uzlabojās PFS. Efektivitātes rezultāti pirmās starpposma analīzes laikā (datu apkopošanas noslēgums 2024. gada 29. janvārī) ir norādīti 7. tabulā un 3. un 4. attēlā.

7. tabula. Pētījuma DREAMM-8 efektivitātes rezultāti

	Belantamaba mafodotīns kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (BPd) ^a N = 155	Pomalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (PVD) ^a N = 147
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) ^b		
Pacientu, kuriem konstatēts notikums, skaits (%)	62 (40)	80 (54)
Mediāna mēnešos (95 % TI) ^{c, d, e}	NS (20,6, NS)	12,7 (9,1; 18,5)
Riska attiecība (95 % TI) ^f	0,52 (0,37; 0,73)	
p vērtība ^g	< 0,001	
Sekundārie mērķa kritēriji ^h		
Kopējā dzīvildze (OS)		
Pacientu, kuriem konstatēts notikums, skaits (%)	49 (32)	56 (38)
Mediāna mēnešos (95 % TI) ^c	NS (33, NS)	NS (25,2, NS)
Riska attiecība (95 % TI) ^f	0,77 (0,53; 1,14)	
Minimālās atlieku slimības (MRD) negativitātes rādītājs ^{b, i, j}		
Pacientu procentuālais daudzums (95 % TI)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

TI - ticamības intervāls; NS - nav sasniegts.

^a Efektivitātes dati ir pamatoti ar ārstēt paredzēto pacientu (*intent-to-treat*; ITT) populācijā iegūtajiem datiem.

^b Atbildes reakcija tika vērtēta, pamatojoties uz IRC vērtējumu saskaņā ar IMWG kritērijiem.

^c Pēc *Brookmeyer* un *Crowley* metodes.

^d Novērošanas ilguma mediāna 21,8 mēneši.

^e Datu apkopošanas noslēgumā (2024. gada 29. janvārī).

^f Pamatojoties uz stratificēto *Cox* regresijas modeli.

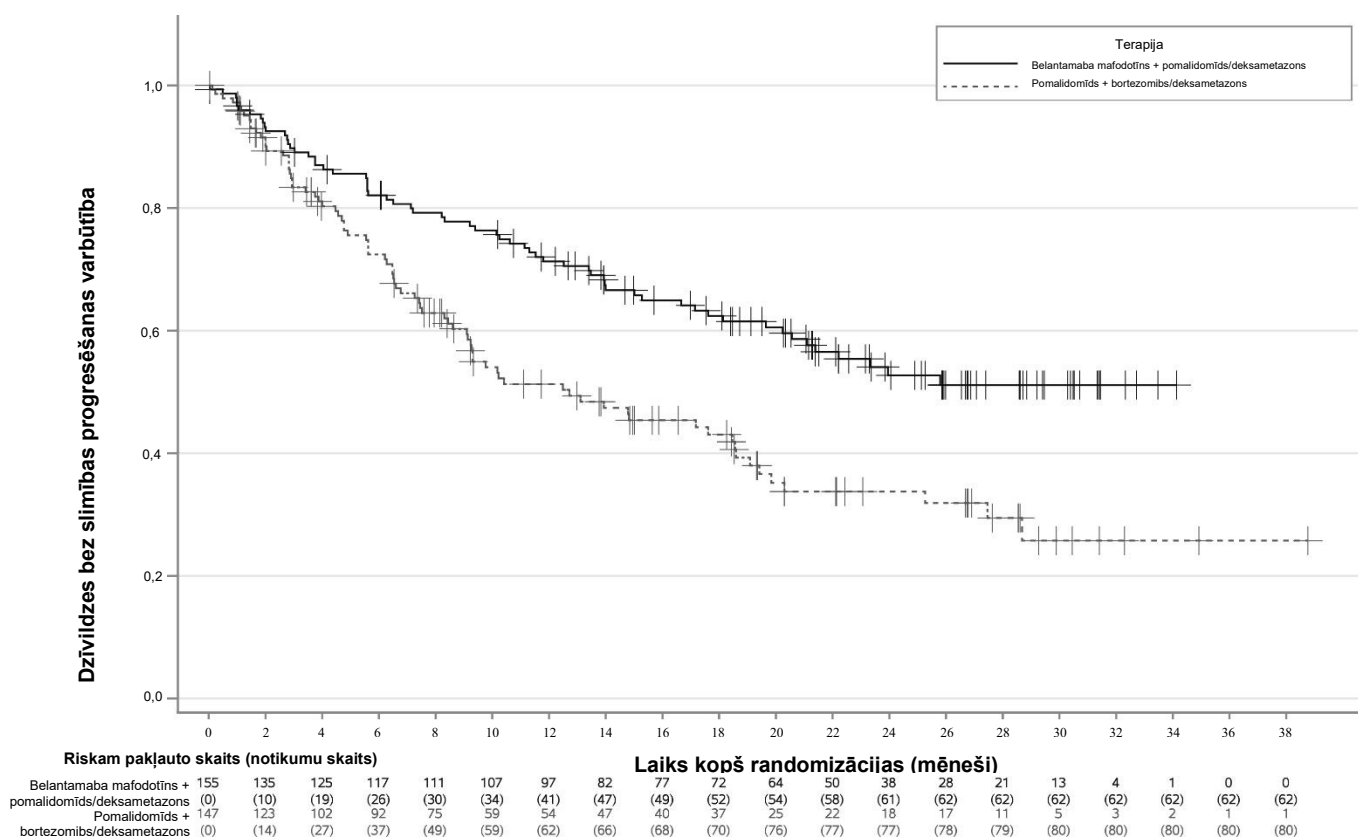
^g Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

^h Rezultāti nesasniedz statistiskas nozīmības līmeni.

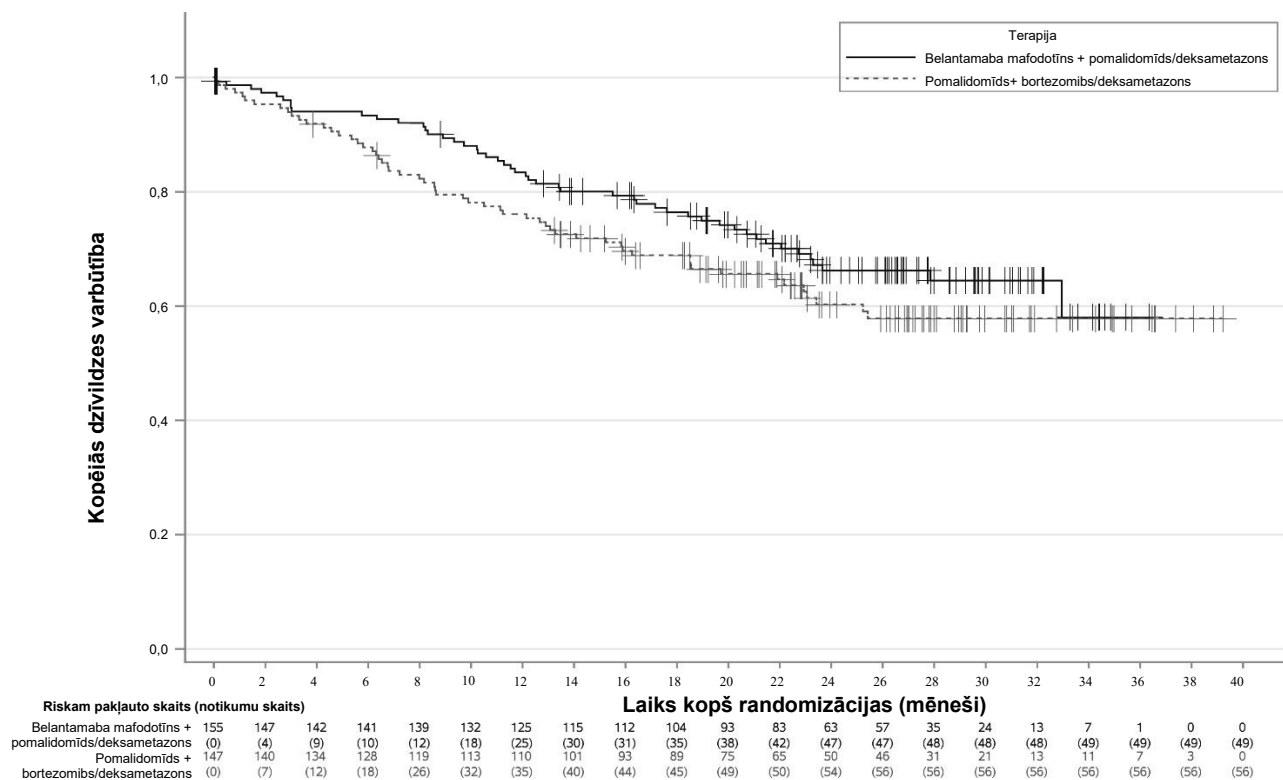
ⁱ Pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju vai izteiktāku uzlabojumu.

^j Vērtēts, izmantojot NGS un 10⁻⁵ robežvērtību.

3. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier* līkne atbilstoši IRC vērtējumam pētījumā DREAMM-8



4. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līkne pētījumā DREAMM-8



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Blenrep visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Belantamaba mafodotīna AZK maksimālā koncentrācija tika sasniegta infūzijas beigās vai neilgi pēc tās, bet cis-mcMMAF maksimālā koncentrācija tika sasniegta ~24 stundas pēc zāļu lietošanas.

8. tabulā ir aprakstīta belantamaba mafodotīna 2,5 mg/kg devu farmakokinētika 1. cikla 1. dienā pirmā 3 nedēļu starplaika beigās.

8. tabula. Belantamaba mafodotīna farmakokinētika pirmā 3 nedēļu starplaika beigās^a

	AUC ^b	C _{avg21}	C _{max}	C _{tau}
AZK (%)	3950 mkg•h/ml (30,6)	7,83 mkg/ml (30,6)	43,7 mkg/ml (22,1)	2,03 mkg/ml (62,5)
cis-mcMMAF (%)	94,2 ng•h/ml (42,3)	0,243 ng/ml (42,4)	0,976 ng/ml (45,3)	–

AZK - antivieli un zāļu konjugāts; AUC - laukums zem līknes (*Area under the curve*);

C_{avg21} - belantamaba mafodotīna vidējā koncentrācija 21 dienas laikā; C_{max} - maksimālā koncentrācija plazmā; C_{tau} - koncentrācija devu lietošanas starplaika beigās.

^a Norādīta datu ģeometriski vidējā vērtība (%CV), pamatojoties uz populācijas FK modeļiem.

^b AZK AUC ir AUC_(0-21diena) un cis-mcMMAF AUC ir AUC_(0-7diena).

Belantamaba mafodotīna (AZK) uzkrāšanās bija minimāla vai mērena (attiecība starp 3. un 1. ciklu bija 1,13 C_{max} un 1,58 AUC), un cis-mcMMAF uzkrāšanās bija nenoīmīga, kā novērots klīniskajos pētījumos, lietojot zāles ik pēc 3 nedēļām.

Izkliede

In vitro cis-mcMMAF ar olbaltumvielām saistījās nedaudz (70 % nesaistīti pie koncentrācijas 5 ng/ml), cilvēka plazmā saistīšanās notika no koncentrācijas atkarīgā veidā.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, belantamaba mafodotīna izklijes tilpuma ģeometriskā vidējā vērtība (ģeometriskais CV%) līdzsvara stāvoklī bija 10,8 l (22 %).

Biotransformācija

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

Zāļu mijiedarbība

In vitro pētījumos pierādīts, ka cis-mcMMAF nav citohroma P450 enzīmu inhibitori, inducētājs vai jutīgs substrāts, bet 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. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība ar šo enzīmu un transportproteīnu inhibitoriem vai inducētājiem nav sagaidāma.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kas veikta pacientiem, kuri ārstēti ar belantamaba mafodotīnu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, belantamaba mafodotīna (AZK) sākotnējā sistēmiskā klīrensa (CL) ģeometriski vidējā vērtība (ģeometriskais CV%) bija 0,901 l dienā (40 %), bet eliminācijas pusperiods bija 13 dienas (26 %). Pēc terapijas līdzsvara stāvokļa CL bija 0,605 l dienā (43 %) vai aptuveni 33 % mazāks nekā sākotnējais sistēmiskais CL ar eliminācijas pusperiodu 17 dienas (31 %).

Pēc devas lietošanas 1. ciklā ar urīnu izvadītā neizmainītā cis-mcMMAF frakcija nebija nozīmīga (aptuveni 18 % devas), un nebija pierādījumi par citiem ar MMAF saistītiem metabolītiem.

Linearitāte/nelinearitāte

Ieteicamo devu diapazonā belantamaba mafodotīnam piemīt devai proporcionāla farmakokinētika, un klīrenss laika gaitā samazinās.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz 32-89 gadu vecu pacientu populācijā iegūtajiem datiem, vecums nebija nozīmīgs kovariāts populācijas farmakokinētikas analīzēs.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp smagiem (aGFĀ 15–29 ml/min, n = 8), vai nieru slimību terminālā stadijā (aGFĀ < 15 ml/min), kuriem tiek veikta dialīze (n = 8) vai tā netiek veikta (n = 5), belantamaba mafodotīna $C_{\max}$ un $AUC_{(0-\tau)}$ vērtības bija aptuveni 20 % no tām, kas novērotas pacientiem ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ $\geq$ 60 ml/min, n = 8). Izmaiņas cis-mcMMAF $C_{\max}$ un $AUC_{(0-168h)}$ rādītājos bija vairāk mainīgas (aptuveni 2 reižu diapazonā). Kopumā nieru darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz belantamaba mafodotīna vai cis-mcMMAF farmakokinētiku.

Nieru darbība (aGFĀ 12-150 ml/min) nebija nozīmīgs kovariāts populācijas farmakokinētiskajās analīzēs, kurās tika iekļauti pacienti ar normālu nieru darbību, viegliem (aGFĀ 60-89 ml/min), vidēji smagiem (aGFĀ 30-59 ml/min) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min un nav nepieciešama dialīze).

Ņemot vērā belantamaba mafodotīna molekulāro lielumu, nav sagaidāms, ka to ir iespējams izvadīt dialīzes ceļā. Lai gan nesaistīto cis-mcMMAF var izvadīt ar dialīzes palīdzību, cis-mcMMAF sistēmiskā iedarbība ir ļoti maza, un, pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi, nav pierādīts, ka tā būtu saistīta ar efektivitāti vai drošumu.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Aknu darbība saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta orgānu disfunkcijas darba grupas klasifikāciju nebija nozīmīgs kovariāts populācijas farmakokinētiskajās analīzēs, kurās tika iekļauti pacienti ar normālu aknu darbību, viegliem (kopējā bilirubīna līmenis > NAR līdz $\leq 1,5 \times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis vai kopējā bilirubīna līmenis $\leq$ NAR un ASAT > NAR) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > $1,5 \times$ NAR līdz $\leq 3 \times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis). Par pacientiem ar vidēji smagiem (n = 5) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (n = 1, kopējā bilirubīna līmenis > $3 \times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis) populācijas farmakokinētikas analīzēs ir pieejami ierobežoti dati.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa (no 37 kg līdz 170 kg) bija nozīmīgs kovariāts populācijas farmakokinētikas analīzēs, taču šī ietekme tiks koriģēta ar ķermeņa masai proporcionālu dozēšanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

No dzīvniekiem iegūtie toksikoloģijas un/vai farmakoloģijas dati

Neklīniskajos pētījumos galvenās nevēlamās atrades (kas tieši saistītas ar belantamaba mafodotīnu) žurkām un pērtiķiem pie līdzīgas kopējās iedarbības kā pēc ieteicamās 2,5 mg/kg klīniskās devas lietošanas 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 eozinofilisko materiālu plaušās, lietojot ≥ 3 mg/kg (tikai žurkām). Lielākā daļa atražu 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 mitozu skaitu. Trušiem tika novērots radzenes stromas iekaisums, kas korelēja ar virspusēju sabiezējumu un vaskularizāciju. Belantamaba mafodotīns iekļuva visās organisma šūnās, izmantojot ar BCMA receptoru ekspresiju uz šūnu membrānas nesaistītu mehānismu.

Kanceroģenēze/mutaģenēze

In vitro mikrokodoliņu atlases testā ar cilvēka limfocītiem belantamaba mafodotīns bija genotoksisks, kas atbilst farmakoloģiskai iedarbībai - cis-mcMMAF pastarpinātai mikrokanāliņu destrukcijai, kas izraisa aneiploīdiju.

Kanceroģenēzes vai definitīvi genotoksicitātes pētījumi ar belantamaba mafodotīnu nav veikti.

Reproduktīvā toksikoloģija

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs citrāta dihidrāts
Citronskābes monohidrāts (E330)
Trehalozes dihidrāts
Dinātrijs edetāts
Polisorbāts 80 (E433)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Koncentrēts šķīdums

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

Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja atšķaidīto šķīdumu nelieto tūlīt, to pirms lietošanas līdz 24 stundām var glabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). 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

Blenrep 70 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. hidrolītiskās klases stikla 6 ml flakons ar 70 mg pulvera, noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni, alumīnija plombējumu un atvāžamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

Blenrep 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. hidrolītiskās klases stikla 6 ml flakons ar 100 mg pulvera, noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni, alumīnija plombējumu un atvāžamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkojoties ar Blenrep, un tā sagatavošanas laikā ir jāievēro piesardzība. Ievērojiet pretvēža zāļu pareizas lietošanas un iznīcināšanas procedūras.

Infūziju šķīduma pagatavošana

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

Devu (mg), nepieciešamo šķīduma kopējo tilpumu (ml) un nepieciešamo flakonu skaitu aprēķina, pamatojoties uz pacienta faktisko 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 70 mg flakona saturu 1,4 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju 50 mg/ml. Maigi pavirpiniet flakonu, lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Nekratīt.
Izšķīdiniet katra 100 mg flakona saturu 2 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju 50 mg/ml. Maigi pavirpiniet flakonu, lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Nekratīt.
3. Vizuāli pārbaudiet, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies tā krāsa. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz duļķainam, bezkrāsainam līdz dzeltenas vai brūnas krāsas šķīdumam. Ja līdztekus caurspīdīgām līdz baltām olbaltumvielu daļiņām ir redzamas citas svešas daļiņas, iznīciniet pagatavoto šķīdumu.

Atšķaidīšana

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, maigi 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 tūlīt, 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).

Ievadīšana

1. Atšķaidīto šķīdumu drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā un aptuveni 30 minūšu laikā, izmantojot no polivinilhlorīda vai poliolefīna izgatavotu infūzijas sistēmu. Ja deva tiek ievadīta ilgāk nekā 30 minūtes, nedrīkst pārsniegt pieļaujamo 6 stundu lietošanas laiku, ieskaitot gan devas sagatavošanu, gan ievadīšanu.
2. Atšķaidītais šķīdums nav jāfiltrē, taču, ja atšķaidītais šķīdums tiek filtrēts, ieteicams izmantot no poliētersulfona (PES) izgatavotu 0,2 µm vai 0,22 µm filtru.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Blenrep 70 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
EU/1/25/1948/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 23. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI 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**

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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 KARTĪBAS 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**

Pirms Blenrep laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi (VKI) jāvienojas par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Blenrep, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu nozīmēt vai izsniegt Blenrep, un pacientiem, kuri saņem Blenrep, ir pieejami/izsniegti šādi izglītojoši materiāli, kas jāizplata saskaņā ar VKI apstiprinātajiem programmas īstenošanas veidiem:

- izglītojoši materiāli veselības aprūpes speciālistiem;
- izglītojoši materiāli pacientiem;
- pacienta kartīte.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajos izglītojošos materiālos ir iekļauta šāda būtiska informācija:

- detalizēta informācija par belantamaba mafodotīna ietekmi uz acīm, tai skaitā tās pareizu klasificēšanu;
- pacientiem, kuri saņem belantamaba mafodotīnu, pirms katras no pirmajām 4 belantamaba mafodotīna devām un pēc tam atbilstoši klīniskām indikācijām veicamo acu izmeklējumu apraksts:
 - izmeklēšana ar spraugas lampu, lai iegūtu detalizētu informāciju par belantamaba mafodotīna ietekmi uz aci, tai skaitā radzenes izmeklējums, tādas atrades kā virspusēja punktveida keratopātija, mikrocistām līdzīgas epitēlija izmaiņas un sabiezējums, ar vai bez redzes asuma izmaiņām;
 - labākā koriģētā redzes asuma mērījums, lai noteiktu, kā jebkādi radzenes izmeklēšanas rezultāti ietekmē redzes asumu;
- galvenie vēstījumi, kas jānodod pacientu konsultēšanas laikā:
 - pacienti jāinformē, ka terapijas laikā var rasties ar acīm saistītas nevēlamās blakusparādības;
 - pacientiem jāiesaka ārstēšanas laikā lietot konservantus nesaturošas mākslīgās asaras vismaz 4 reizes dienā;
 - pacientiem līdz terapijas beigām jāizvairās no kontaktlēcu valkāšanas;
 - ja rodas ar acīm saistītas nevēlamās blakusparādības, pacientiem ir jākonsultējas ar hematologu/onkologu.

Pacientiem paredzētajos izglītojošos materiālos ir iekļauta šāda būtiska informācija:

- ārstēšanas ar belantamaba mafodotīnu laikā iespējamo acu bojājumu apraksts;
- acis jāizmeklē pirms katras no pirmajām četrām belantamaba mafodotīna devām un pēc tam atbilstoši klīniskām indikācijām;
- pamatinformācija par acs anatomiju un fizioloģiju un acu izmeklējumu apraksts;
- pacientiem, kuriem rodas ar acīm saistītas problēmas, var būt nepieciešama belantamaba mafodotīna devas pielāgošana, kas nozīmē devas samazināšanu vai laika starp devu lietošanas reizēm maiņu. Ārsts var arī lūgt apmeklēt acu ārstu;
- pastāstiet savam hematologam/onkologam, ja Jums iepriekš ir bijuši redzes traucējumi vai acu bojājumi;
- ja belantamaba mafodotīna lietošanas laikā Jums rodas redzes traucējumi, sazinieties ar savu hematologu/onkologu;
- ārsts Jums lūgs ārstēšanas laikā lietot acu pilienus, kurus sauc par konservantus nesaturošām mākslīgām asarām. Lietojiet tos, kā norādīts;
- acu pilienu un apmeklējumu uzskaites palīgīdzekļi.

Pacienta kartītē ir iekļauta šāda būtiskā informācija:

- norāde, ka pacients tiek ārstēts ar belantamaba mafodotīnu, par kuru ir zināms, ka tas izraisa nopietnus acu bojājumus (tai skaitā keratopātiju), un zāles nozīmējušā hematologa/onkologa un neatliekamās palīdzības dienesta kontaktinformācija;
- parādiet to ārstam regulāro novērošanas apmeklējumu laikā;
- lai atrastu mākslīgās asaras, kas nesatur konservantus, un tās varētu lietot saskaņā ar norādījumiem, pacientiem jāuzrāda farmaceitam šī kartīte.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BLNREP 70 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
belantamabum mafodotinum

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

Katrā flakonā ir 70 mg belantamaba mafodotīna (50 mg/ml pēc izšķīdināšanas).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī nātrijs citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, trehalozes dihidrāts, dinātrijs edetāts, polisorbāts 80. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai infūzijai pēc izšķīdināšanas 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Īrija, D24 YK11

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1948/001

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 70 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

70 mg

6. CITA

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)

Katrā flakonā ir 100 mg belantamaba mafodotīna (50 mg/ml pēc izšķīdināšanas).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī nātrija citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, trehalozes dihidrāts, dinātrija edetāts, polisorbāts 80. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai infūzijai pēc izšķīdināšanas 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Īrija, D24 YK11

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1948/002

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Blenrep 70 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai **Blenrep 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 vēl kādi 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 Blenrep un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Blenrep lietošanas
3. Kā Blenrep ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Blenrep
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Blenrep un kādam nolūkam to lieto

Blenrep satur aktīvo vielu belantamaba mafodotīnu. To lieto kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir kaulu smadzeņu vēzis, ko sauc par multiplo mielomu.

Belantamaba mafodotīns satur *monoklonālu antivielu*, kas ir savienota ar citotoksisku līdzekli (pretvēža līdzekli). Monoklonālā antivielu ir olbaltumviela, kas izstrādāta tā, lai atrastu Jūsu organismā multiplās mielomas vēža šūnas un saistītos ar tām. Pēc piesaistīšanās vēža šūnām citotoksiskais līdzeklis atbrīvojas šūnās un nonāvē tās.

Blenrep Jums dos kopā ar citiem pretvēža līdzekļiem, kas tiek lietoti multiplās mielomas ārstēšanai:

- bortezomību un deksametazonu vai
- pomalidomīdu un deksametazonu.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, vaicājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Blenrep lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Blenrep 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

Pirms Blenrep ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:

Acu bojājumi

Šīs zāles var izraisīt acs virsmas izmaiņas, kas, savukārt, var izraisīt redzes izmaiņas, neskaidru redzi un acu sausumu.

Pirms katras no pirmajām 4 šo zāļu devām Jums jāveic acu pārbaude pie acu ārsta. Ārsts var Jums nozīmēt turpmākas acu pārbaudes, kamēr Jūs ārstējaties ar Blenrep. Pat ja redze šķiet laba, ir svarīgi, lai šo zāļu lietošanas laikā Jums tiktu pārbaudītas acis, jo dažas izmaiņas var notikt bez simptomiem un var tikt pamanītas tikai acu izmeklēšanas laikā.

➔ Ārstēšanās laikā **nelietojiet kontaktlēcas**, ja vien tās nav ieteicis acu ārsts.

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

Pastāstiet ārstam, ja pamanāt redzes izmaiņas. Ārsts var samazināt devu vai mainīt devu lietošanas starplaiku. Ārsts var arī lūgt apmeklēt acu ārstu.

➔ Ja Jums ir neskaidra redze vai citas ar acīm saistītas problēmas, **sazinieties ar savu ārstu**.

Patoloģiski asinsizplūdumi un asiņošana

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

- patoloģiski asinsizplūdumi zem ādas,
- ilgāka nekā parasti asiņošana pēc asins analīzēm vai iegriezuma ādā,
- asiņošana no deguna vai smaganām vai nopietnāka asiņošana.

Ārsts Jums lūgs veikt asins analīzes pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri Blenrep terapijas laikā, lai pārlicinātos, ka Jums trombocītu skaits ir normāls.

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

Blenrep Jums ievada pilienu (*infūzijas*) veidā vēnā. Dažiem cilvēkiem, kuri saņem infūzijas, attīstās *ar infūziju saistītas reakcijas*. Šīs reakcijas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas. Retos gadījumos Jums var būt smaga alerģiska reakcija, kuras pazīmes var būt sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta rīšana vai elpošana vai jebkādi niezoši izsitumi (*nātrene*).

➔ Informāciju par citām ar infūziju saistītām reakcijām pazīmēm skatīt 4. punktā.

➔ Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģiska reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**.

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

➔ **informējiet ārstu vai medmāsu** pirms vēl kādas infūzijas veikšanas.

Plaušu iekaisums

Dažiem cilvēkiem, kuri saņēma Blenrep, attīstījās smags un dzīvībai bīstams plaušu iekaisums (*pneimonīts*).

Plaušu iekaisuma iespējamie simptomi:

- elpas trūkums,
- sāpes krūtīs,
- pirmreizējs klepus vai klepus pastiprināšanās.

Ja Jums ir pneimonīta simptomi, Jūsu ārsts var nolemt atlikt vai pārtraukt ārstēšanu ar Blenrep.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja Jums rodas plaušu bojājumi vai ar elpošanu saistīti simptomi, kas Jums sagādā raizes.

Ja Jums ir vai iepriekš ir bijis B hepatīts

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums varētu būt vai iepriekš ir bijis B hepatīts. Šīs zāles var izraisīt šīs infekcijas reaktivāciju. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav infekcijas pazīmju.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja novērojat kādu no šādām pazīmēm vai simptomiem: pastiprināts nogurums, ādas vai acu balto daļu iekrāsošanās dzeltenā krāsā un tumšs urīns. Ja Jums ir B hepatīta simptomi, Jūsu ārsts var nolemt atlikt vai pārtraukt ārstēšanu ar Blenrep.

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, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Nav zināms, vai Blenrep ietekmē nedzimušo bērnu. Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

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

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

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība:

- ārsts Jums lūgs veikt grūtniecības testu pirms Blenrep terapijas uzsākšanas;
- ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Blenrep devas Jums jālieto efektīvs **pretpaugļošanās līdzeklis** (*kontracepcija*).

Ja esat vīrietis, kurš var radīt bērnu:

- ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Blenrep devas Jums jālieto efektīvs **pretpaugļošanās līdzeklis** (*kontracepcija*).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Blenrep izdalās mātes pienā. Ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc šo zāļu pēdējās devas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, konsultējieties ar ārstu.

Fertilitāte

Vīriešiem un sievietēm, kuri gatavojas ārstēties ar šīm zālēm un vēlas radīt bērnus, ir ieteicama konsultācija pa fertilitāti.

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 polisorbātu un nātriju

Šīs zāles satur 0,28 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 70 mg flakonā un 0,4 mg polisorbāta 80 (E433) katrā 100 mg flakonā, kas atbilst 0,2 mg/ml katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

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

3. Kā Blenrep ievada

Ārsts noteiks Jums nepieciešamo Blenrep devu. Devu aprēķina, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu.

Blenrep Jums ievada kopā ar citām zālēm, kas tiek lietotas multiplās mielomas ārstēšanai.

- Lietojot kopā ar bortezomibu un deksametazonu, Blenrep ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām.
- Lietojot kopā ar pomalidomīdu un deksametazonu, Blenrep ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg uz kilogramu ķermeņa masas pirmajai devai, tad 1,9 mg uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 4 nedēļām.

Ārsts vai medmāsa Jums šīs zāles ievadīs pilienvēidā (*infūzijas veidā*) vēnā 30 minūšu laikā.

Ārsts ar Jums vienosies par nepieciešamo ārstēšanas reizu skaitu. Ārstēšana tiks turpināta, līdz slimība progresēs vai parādīsies nepieņemamas blakusparādības. Ārsts pārrunās ar Jums terapijas ilgumu.

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

➔ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Acu bojājumi" šīs instrukcijas 2. punktā.

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 kontrolēs, vai Jums nerodas blakusparādības.

Ja tiek izlaista Blenrep deva

Lai pārliecinātos, ka ārstēšana ir iedarbīga, ir ļoti svarīgi ierasties uz visiem apmeklējumiem. Ja esat izlaidis apmeklējumu, vienojieties par citu pēc iespējas drīzāk.

➔ Pēc iespējas drīzāk 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.

Nopietnas blakusparādības

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Ja Jums rodas turpmāk minētās nopietnās blakusparādības, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- COVID-19. Iespējamie simptomi:
 - drudzis,
 - drebuļi,

- klepus,
- rīkles iekaisums,
- aizlikts deguns vai iesnas,
- pirmreizējs garšas sajūtas vai ožas zudums;
- plaušu infekcija (*pneimonija*). Iespējamie simptomi:
 - elpas trūkums,
 - sāpes krūtīs,
 - pirmreizējs klepus vai klepus pastiprināšanās;
- patoloģiska asinsizplūdumu veidošanās un asiņošana, ko izraisa mazs trombocītu, kas palīdz asinīm sarecēt, skaits (*trombocitopēnija*).
- ➔ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Patoloģiska asinsizplūdumu veidošanās un asiņošana" šīs instrukcijas 2. punktā.
- Mazs balto asins šūnu skaits (*neitropēnija*), kas var palielināt infekciju risku. Iespējamie simptomi:
 - drudzis,
 - drebuļi,
 - noguruma sajūta;
- drudzis (*paaugstināta ķermeņa temperatūra*). Iespējamie simptomi:
 - drebuļi,
 - pietvīkums.

Bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- COVID-19 izraisīta plaušu infekcija (*pneimonija*). Iespējamie simptomi:
 - elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana,
 - klepus,
 - sāpes krūtīs;
 - drudzis;
 - ārkārtējs nogurums (nespēks);
 - apjukums.
- 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. Iespējamie simptomi:
 - pietvīkums;
 - drebuļi;
 - drudzis;
 - apgrūtināta elpošana;
 - ātra sirdsdarbība;
 - asinsspiediena pazemināšanās.

➔ Ja domājat, ka Jums varētu būt kāda reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

Retāk: var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- aknu asinsvadu bojājums (*porto-sinusoidālo asinsvadu bojājums*). Tā rezultātā var būt:
 - patoloģiski aknu rādītāji asins analīzēs un tādi ilgstoši traucējumi kā paaugstināts spiediens vēdera dobuma asinsvados (*portālā hipertensija*),
 - asinsvadu paplašināšanās (*varikoze*) caurulē, kas savieno muti ar kuņģi (*barības vadā*),

- vai šķidrums uzkrāšanās vēdera dobumā, kas var izraisīt sāpes vēderā, ķermeņa masas palielināšanos vai vēdera apjoma palielināšanos (*ascīts*).

Citas blakusparādības

Lietojot Blenrep kopā ar bortezumību un deksametazonu un Blenrep kopā ar pomalidomīdu un deksametazonu, ir ziņots par turpmāk minētajām blakusparādībām. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- acu bojājumi, tai skaitā:
 - neskaidra redze,
 - acs virsmas izmaiņas,
 - sausas acis,
 - jutība pret gaismu (*fotofobija*),
 - sajūta, ka acī kaut kas ir iebiris (svešķermeņa sajūta acīs),
 - acu kairinājums,
 - acu sāpes,
 - redzes pasliktināšanās,
 - lēcas apduļķošanās (*katarakta*).

➔ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Acu bojājumi" šīs instrukcijas 2. punktā.

- saaukstēšanās vai tai līdzīgi simptomi, piemēram, klepus, iesnas vai rīkles iekaisums (*augšējo elpceļu infekcija*);
- mazs sarkano asins šūnu, kas asinīs transportē skābekli (*anēmija*), skaits, kā dēļ rodas vājums un nogurums;
- mazs balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām, skaits asinīs (*neitropēnija* un *limfopēnija*);
- apgrūtināta spēja iemigt un miega traucējumi, kā arī slikta miega kvalitāte (*bezmiegs*);
- nervu bojājumi (*neiropātijas*);
- klepus;
- caureja;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- patoloģiski asins analīžu rezultāti, kas liecina par aknu darbības traucējumiem (*alanīna aminotransferāze, aspartāta aminotransferāze un gamma glutamiltransferāze*);
- locītavu sāpes;
- muguras sāpes;
- noguruma sajūta (*nespēks*).

Bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- citi acu bojājumi, tai skaitā:
 - pastiprināta asaru veidošanās (*asarošana*),
 - redzes dubultošanās (*diplopija*),
 - acu nieze,
 - nepatīkama sajūta acī,
 - čūliņas acīs, iespējams, inficētas (*radzenes čūla*),
 - redzes traucējumi;
- urīnu savācošo un izvadošo orgānu infekcija (*urīnceļu infekcija*);

- plaušās esošo elpceļu iekaisums (*bronhīts*);
- maz balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekciju (*leikopēnija*);
- mazs balto asins šūnu skaits un drudzis (*febrila neitropēnija*);
- zems par imūnglobulīniem sauktu antivielu, kas palīdz cīnīties ar infekciju, līmenis asinīs (*hipogammaglobulinēmija*);
- samazināta ēstgriba;
- apgrūtināta elpošana (*dispnoja*);
- vemšana;
- izsitumi;
- patoloģisks kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs;
- putojošs vai burbuļojošs urīns, kas liecina par augstu olbaltumvielu līmeni urīnā (*albuminūrija*);
- vājums (*astēnija*).

Retāk: var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- B hepatīta recidīvs, ja Jums iepriekš ir bijis B hepatīts.
→ **Izlasiet informāciju**, kas sniegta šīs lietošanas instrukcijas 2. punkta sadaļā "Ja Jums ir vai iepriekš ir bijis B hepatīts".
- Elpas trūkums, sāpes krūtīs un klepus, ko izraisa plaušu iekaisums (*pneimonīts*).
→ **Izlasiet informāciju** sadaļā "Plaušu iekaisums" šīs lietošanas instrukcijas 2. punktā.

Citas ziņotās blakusparādības (biežums nav zināms):

- samazināta radzenes (acs priekšējā caurspīdīgā slāņa, kas nosedz zīlīti un varavīksneni) jutība (*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

Par šo zāļu uzglabāšanu un neizlietotā materiāla pareizu iznīcināšanu ir atbildīgs ārsts, farmaceits vai medmāsa. Tālāk sniegtā informācija paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

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).

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

Atšķaidīto šķīdumu pirms lietošanas līdz 24 stundām var glabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). 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.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists izmetīs zāles, kuras vairs netiek lietotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Blenrep satur

Aktīvā viela ir belantamaba mafodotīns. Vienā pulvera flakonā ir attiecīgi 70 mg vai 100 mg belantamaba mafodotīna. Pēc pulvera izšķīdināšanas šķīdums satur 50 mg belantamaba mafodotīna vienā ml.

Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts (E330), trehalozes dihidrāts, dinātrija edetāts un polisorbāts 80 (E433) (skatīt 2. punktā "Blenrep satur polisorbātu un nātriju").

Blenrep ārējais izskats un iepakojums

Blenrep 70 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai) un Blenrep 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai) ir pieejams kā baltas līdz dzeltenas krāsas pulveris stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un noņemamu plastmasas vāciņu. Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

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 pārstāvniecību:

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

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 ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

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.

Rīkojoties ar Blenrep, un tā sagatavošanas laikā ir jāievēro piesardzība. Ievērojiet pretvēža zāļu pareizas lietošanas un iznīcināšanas procedūras.

Infūziju šķīduma pagatavošana

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

Devu (mg), nepieciešamo šķīduma kopējo tilpumu (ml) un nepieciešamo flakonu skaitu aprēķina, pamatojoties uz pacienta faktisko 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 **70 mg** flakona saturu **1,4 ml** sterila ūdens injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju 50 mg/ml. Maigi pavirpiniet flakonu, lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Nekratīt.
Izšķīdiniet katra **100 mg** flakona saturu **2 ml** sterila ūdens injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju 50 mg/ml. Maigi pavirpiniet flakonu, lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Nekratīt.
3. Vizuāli pārbaudiet, vai pagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies tā krāsa. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz duļķainam, bezkrāsainam līdz dzeltenas vai brūnas krāsas šķīdumam. Ja līdztekus caurspīdīgām līdz baltām olbaltumvielu daļiņām ir redzamas citas svešas daļiņas, iznīciniet pagatavoto šķīdumu.

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, maigi 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 tūlīt, 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 tikai intravenozas infūzijas veidā aptuveni 30 minūšu laikā, izmantojot no polivinilhlorīda vai poliolefīna izgatavotu infūziju sistēmu. Ja deva tiek ievadīta ilgāk nekā 30 minūtes, nedrīkst pārsniegt pieļaujamo 6 stundu lietošanas laiku, ieskaitot gan devas sagatavošanu, gan ievadīšanu.
2. Atšķaidītais šķīdums nav jāfiltrē, taču, ja atšķaidītais šķīdums tiek filtrēts, ieteicams izmantot no poliētersulfona (PES) izgatavotu 0,2 µm vai 0,22 µm filtru.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.