

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRÆSUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Blenrep 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg belantamab mafodotin.

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 50 mg belantamab mafodotin pr. ml.

Belantamab mafodotin er et antistof-lægemiddelkonjugat, der indeholder belantamab, et afucosyleret, humaniseret monoklonalt IgG1k-antistof, der er specifikt for B-cellemodningsantigen (BCMA), produceret ved anvendelse af rekombinant DNA-teknologi i en cellelinje fra pattedyr (kinesisk hamsterovarie), der er konjugeret med maleimidocaproylmonomethylauristatin F (mcMMAF).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Lyofiliseret hvidt til gult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Blenrep er indiceret som monoterapi til behandling af myelomatose hos voksne patienter som har modtaget mindst fire tidligere behandlingslinjer og hvis sygdom er refraktær til mindst en proteasom-inhibitor, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof og som har udvist sygdomsprogression under den seneste behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Blenrep skal igangsættes og overvåges af læger, der har erfaring inden for behandling af myelomatose.

Anbefalet understøttende behandling

Patienterne skal have foretaget en oftalmisk undersøgelse (herunder synsstyrke- og spaltelampeundersøgelse), som udføres af en øjenspecialist ved baseline, før de efterfølgende 3 behandlingsrunder og efter klinisk indikation under behandlingen (se pkt. 4.4).

Læger bør rådgive patienterne om at administrere kunstige tårer uden konserveringsmidler mindst 4 gange om dagen med start på første infusionsdag og indtil behandlingen afsluttes, da dette kan reducere symptomer i cornea (se pkt. 4.4).

Yderligere behandling kan overvejes til patienter med symptomer på tørre øjne, efter anbefaling fra deres øjenspecialist.

Dosering

Den anbefalede dosis er 2,5 mg/kg Blenrep administreret som en intravenøs infusion én gang hver 3. uge.

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).

Dosismodifikationer

De anbefalede dosismodifikationer ved bivirkninger i cornea er angivet i tabel 1. Tabel 2 angiver de anbefalede dosismodifikationer ved andre bivirkninger.

Håndtering af bivirkninger i cornea

Bivirkninger i cornea kan omfatte fund ved øjenundersøgelser og/eller forandringer i synsstyrke (se pkt. 4.4 og 4.8). Den behandlende læge skal vurdere patientens oftalmiske undersøgelsesrapport før dosering og skal beslutte dosis af Blenrep baseret på den højeste kategori fra rapporten i det mest påvirkede øje, da begge øjne måske ikke er påvirket i samme grad (tabel 1).

Under den oftalmiske undersøgelse skal øjenspecialisten vurdere følgende:

- Fund ved undersøgelser af cornea og nedgangen i bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).
- Hvis der er nedgang i BCVA, skal det vurderes om der er relation mellem fund ved undersøgelse af cornea og Blenrep.
- Den højeste kategori af disse undersøgelsesfund og BCVA skal rapporteres til den behandlende læge.

Tabel 1. Dosismodifikationer ved bivirkninger i cornea

Kategori ^a	Fund ved øjenundersøgelser	Anbefalede dosismodifikationer
Let	<i>Fund ved undersøgelser af cornea</i> Let superficiel keratopati ^b <i>Forandring i BCVA</i> Fald fra baseline på 1 linje på Snellen synsstyrke	Fortsæt behandling ved nuværende dosis.
Moderat	<i>Fund ved undersøgelser af cornea</i> Moderat superficiel keratopati ^c <i>Forandring i BCVA</i> Fald fra baseline på 2 eller 3 linjer (og Snellen synsstyrke ikke dårligere end 20/200)	Tilbagehold behandling indtil bedring af undersøgelsens fund og BCVA til let sværhedsgrad eller bedre. Overvej at genoptage behandling ved en reduceret dosis på 1,9 mg/kg.
Svær	<i>Fund ved undersøgelser af cornea</i> Svær superficiel keratopati ^d Cornea-epiteldefekt ^e <i>Forandring i BCVA</i> Fald fra baseline på mere end 3 linjer på Snellen synsstyrke	Tilbagehold indtil bedring af undersøgelsens fund og BCVA til let sværhedsgrad eller bedre. Ved symptomer i forværring, som ikke reagerer på korrekt håndtering, skal seponering overvejes.

- ^a Sværhedsgraden er defineret ved det mest påvirkede øje, da begge øjne måske ikke er påvirket i samme grad.
- ^b Let superficiel keratopati (dokumenteret forværring fra baseline) med eller uden symptomer.
- ^c Moderat superficiel keratopati med eller uden pletvise mikrocystelignende aflejringer, subepitelieel uskarphed (perifer) eller en ny perifer stromal uklarhed.
- ^d Svær superficiel keratopati med eller uden diffuse mikrocystelignende aflejringer, der involverer den centrale cornea, subepitelieel uklarhed (central) eller en ny central stromal uklarhed.
- ^e En cornea-defekt kan føre til sår på cornea. Disse skal håndteres med det samme og som klinisk indiceret af en øjenspecialist.

Tabel 2. Dosismodifikationer ved andre bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad	Anbefalede dosismodifikationer
Trombocytopeni (se pkt. 4.4)	Grad 2-3: Trombocytaltal 25.000 til under 75.000/mikroliter	Overvej tilbageholdelse af Blenrep og/eller dosisreduktion af Blenrep til 1,9 mg/kg.
	Grad 4: Trombocytaltal under 25.000/mikroliter	Tilbagehold Blenrep, indtil trombocytaltallet forbedres til grad 3 eller bedre. Overvej at genoptage behandlingen ved en reduceret dosis på 1,9 mg/kg.
Infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4)	Grad 2 (moderat)	Afbryd infusionen, og igangsæt understøttende behandling. Når symptomerne ophører, genoptages infusion ved mindst 50 % lavere infusionshastighed.
	Grad 3 eller 4 (svær)	Afbryd infusionen, og igangsæt understøttende behandling. Når symptomerne ophører, genoptages infusion ved mindst 50 % lavere infusionshastighed. I tilfælde af en anafylaktisk eller livstruende reaktion på infusionen seponeres infusionen permanent, og passende nødbehandling igangsættes.

Bivirkningerne er klassificeret ifølge *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥ 30 ml/min). Der findes ikke tilstrækkelige data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion til, at de kan danne basis for en dosisanbefaling (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin større end ULN til mindre end eller lig med $1,5 \times$ ULN eller aspartattransaminase [ASAT] større end ULN). Der findes utilstrækkelige data hos patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data hos patienter med svært nedsat leverfunktion til understøttelse af en dosisanbefaling (se pkt. 5.2).

Kropsvægt

Blenrep er ikke undersøgt hos patienter med en kropsvægt < 40 kg eller > 130 kg (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Blenreps sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Blenrep er til intravenøs anvendelse.

Blenrep skal rekonstitueres og fortyndes af en sundhedsperson før administration som intravenøs infusion. Blenrep skal infunderes over mindst 30 minutter (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Bivirkninger i cornea

Der er indberettet bivirkninger i cornea ved anvendelse af Blenrep. De mest almindeligt indberettede bivirkninger var keratopati eller mikrocystelignende epitelforandringer i cornea-epitelet (kan ses ved øjenundersøgelse) med eller uden forandringer i synsstyrke, sløret syn og symptomer på tørre øjne. Patienter med tørre øjne i anamnesen var mere tilbøjelige til at udvikle forandringer i cornea-epitelet. Forandringer i synsstyrke kan være forbundet med vanskeligheder med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.7).

Oftalmiske undersøgelser, herunder vurdering af synsstyrke og spaltelampeundersøgelse, bør udføres ved baseline, før de tre sammenhængende behandlingsrunder og under behandlingen efter klinisk indikation. Patienterne skal rådgives om at administrere kunstige tårer uden konserveringsmidler mindst 4 gange om dagen under behandlingen (se pkt. 4.2). Patienterne skal undgå at bruge kontaktlinser, indtil behandlingen er afsluttet.

Patienter, som oplever keratopati med eller uden forandringer i synsstyrke kan have behov for en dosismodifikation (forsinkelse og/eller reduktion) eller seponering af behandlingen på baggrund af sværhedsgraden af fundene (se tabel 1).

Tilfælde med ændringer i corneas subbasale nerveplexus (f.eks. nervefiberfragmentering og tab af nervefibre), der resulterer i hypoæstesi af cornea, og tilfælde af sår på cornea (ulcerativ og infektiøs keratitis) er rapporteret (se pkt. 4.8). Sår på cornea skal håndteres med det samme og som klinisk indiceret af en øjenspecialist. Behandlingen med Blenrep skal afbrydes indtil såret på cornea er helet (se tabel 1).

Trombocytopeni

Trombocytopeniske bivirkninger (trombocytopeni og nedsat trombocytaltal) blev indberettet hyppigt i studie 205678. Trombocytopeni kan medføre alvorlige blødningshændelser, herunder gastrointestinal og intrakraniell blødning.

Det komplette blodtal skal indhentes ved baseline og monitoreres under behandlingen efter klinisk indikation. Patienter, der får trombocytopeni i grad 3 eller 4, eller patienter i samtidig antikoagulationsbehandling kan kræve hyppigere monitorering og skal behandles med en dosisforsinkelse eller dosisreduktion (se tabel 2). Understøttende behandling (f.eks. trombocytttransfusioner) skal gives ifølge medicinsk standardpraksis.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er indberettet infusionsrelaterede reaktioner (IRR) med Blenrep. De fleste IRR var af grad 1-2 og gik væk samme dag (se pkt. 4.8). Hvis der opstår en infusionsrelateret reaktion af grad 2 eller højere under administrationen, skal infusionshastigheden reduceres eller infusionen afbrydes afhængigt af symptomernes sværhedsgrad. Igangsæt passende medicinsk behandling, og genstart infusionen ved en langsommere hastighed, hvis patientens tilstand er stabil. Hvis der opstår en IRR af grad 2 eller højere, administreres præmedicin ved efterfølgende infusioner (se tabel 2).

Pneumoni

Tilfælde af pneumoni fra spontane rapporter og udleveringstilladelser, herunder letale hændelser, er blevet observeret med Blenrep. Der bør udføres en vurdering af patienter med ny opstået eller uforklarlig forværring af lungesymptomerne (f.eks. hoste, dyspnø) for at udelukke mulig pneumoni. I tilfælde af ~~formodede~~ pneumoni af grad 3 eller derover, bør Blenrep tilbageholdes. Hvis pneumoni af grad 3 eller derover bekræftes, skal passende behandling initieres. Behandling med Blenrep bør kun genoptages efter en vurdering af benefit/risk-forholdet.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med belantamab mafodotin. På baggrund af tilgængelige *in vitro*-data og kliniske data er der en lav risiko for farmakokinetiske eller farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner for belantamab mafodotin (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder

Graviditetsstatus for fertile kvinder skal bekræftes før initiering af behandling med Blenrep.

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Blenrep og i 4 måneder efter den sidste dosis.

Mænd

Mænd med fertile kvindelige partnere skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Blenrep og i 6 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Blenrep til gravide kvinder.

På baggrund af virkningsmekanismen af den cytotoxiske komponent monomethylauristatin F (MMAF) kan belantamab mafodotin forårsage embryoføtal skade ved administration til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). Det er kendt, at humant immunglobulin G (IgG) kan krydse placenta. Derfor har belantamab mafodotin potentiale til at blive overført fra moderen til fostret under udvikling (se pkt. 5.3).

Blenrep bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre fordelen for moderen vejer tungere end de potentielle risici for fostret. Hvis der er behov for at behandle en gravid kvinde, skal hun rådgives klart om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om belantamab mafodotin udskilles i human mælk. Immunglobulin G (IgG) findes i human mælk i små mængder. Da belantamab mafodotin er et humaniseret IgG-monoklonalt antistof, og på baggrund af virkningsmekanismen, kan det forårsage alvorlige bivirkninger hos ammede børn. Kvinder skal rådes til at stoppe med at amme før initiering af behandlingen med Blenrep og i 3 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Baseret på fund hos dyr og på virkningsmekanismen kan belantamab mafodotin hæmme fertiliteten hos fertile kvinder og mænd (se pkt. 5.3).

Derfor bør fertile kvinder, som kunne ønske sig børn i fremtiden, rådgives før behandlingen angående muligheden for at få nedfrosset æg før behandlingen. Mænd, der behandles med dette lægemiddel, rådes til at få nedfrosset og opbevaret sædprøver før behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Blenrep påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienterne skal rådes til at udvise forsigtighed ved kørsel eller betjening af maskiner, da Blenrep kan påvirke synet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Blenrep er blevet undersøgt hos 95 patienter, som fik Blenrep 2,5 mg/kg i studie 205678. De hyppigste bivirkninger ($\geq 30\%$) var keratopati (71 %) og trombocytopeni (38 %). De mest almindeligt indberettede alvorlige bivirkninger var pneumoni (7 %), pyreksi (7 %) og IRR (3 %). Permanent seponering på grund af en bivirkning forekom hos 9 % af patienterne, der fik Blenrep, med 3 % relateret til en okkuler bivirkning.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 3 sammenfatter de bivirkninger, der forekom hos patienter, som fik den anbefalede dosis Blenrep på 2,5 mg/kg én gang hver 3. uge.

Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data). Inden for hver hyppighedsklasse er bivirkningerne, hvis relevant, opstillet i rækkefølge efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 3. Bivirkninger indberettet hos patienter med myelomatose behandlet med Blenrep

Systemorganklasse	Bivirkninger ^a	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni ^b	Meget almindelig	11	7
	Infektion i øvre luftveje	Almindelig	9	0
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^c	Meget almindelig	38	22
	Anæmi		27	21
	Lymfopeni ^d		20	17

Systemorganklasse	Bivirkninger ^a	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
	Leukopeni ^c		17	6
	Neutropeni ^f		15	11
Øjne	Keratopati ^g	Meget almindelig	71	31
	Hændelser med sløret syn ^h		25	4
	Hændelser med tørre øjne ⁱ		15	1
	Fotofobi	Almindelig	4	0
	Øjenirritation	Ikke almindelig	3	0
	Ulcerøs keratitis		1	1
	Infektøs keratitis		1	1
	Corneal hypoæstesi ^j	Ikke kendt	NA	NA
Luftveje, thorax og mediastinum	Pneumoni	Ikke kendt	NA	NA
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig	25	0
	Diarré	Almindelig	13	1
	Opkastning		7	2
Nyrer og urinveje	Albuminuri ^l	Almindelig	2	1
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig	23	4
	Træthed		16	2
Undersøgelser	Forhøjet aspartat aminotransferase	Meget almindelig	21	2
	Forhøjet gammaglutamyltransferase	Almindelig	11	3
	Forhøjet kreatininfosfokinase		5	2
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner ^k	Meget almindelig	21	3

NA = ikke relevant

^a Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA og klassificeret efter sværhedsgrad på baggrund af CTCAE v4.03.

^b Omfatter pneumoni og herpes simplex pneumoni.

^c Omfatter trombocytopeni og nedsat antal trombocytter.

^d Omfatter lymfopeni og nedsat antal lymfocytter.

^e Omfatter leukopeni og nedsat antal leukocytter.

^f Omfatter neutropeni og nedsat antal neutrofiler.

^g Baseret på øjenundersøgelse, kendetegnet som forandringer i cornea-epitelet med eller uden symptomer.

^h Omfatter diplopi, sløret syn, nedsat synsstyrke og nedsat syn.

ⁱ Omfatter tørre øjne, ubehag i øjnene og kløe i øjnene.

^j Foretrukne term er hypoæstesi øje.

^k Omfatter hændelser, der er fastlagt af investigatoren som værende relateret til infusion.

Infusionsreaktioner kan omfatte, men er ikke begrænset til, pyreksi, kulderystelser, diarré, kvalme, asteni, hypertension, letargi, takykardi.

Systemorganklasse	Bivirkninger ^a	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
¹ Data og frekvens er baseret på data fra patienter inkluderet i det samlede kliniske udviklingsprogram for BLENREP, herunder studie 205678.				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger i cornea

Bivirkninger i cornea blev vurderet i Studie 205678 fra sikkerhedspopulationen (n = 218), som omfattede patienter behandlet med 2,5 mg/kg (n=95). Øjenbivirkninger forekom hos 74 % af patienterne og de mest almindelige bivirkninger var keratopati eller mikrocystelignende epitelforandringer i cornea-epitelet [identificeret ved øjenundersøgelse, med eller uden symptomer] (71 %), sløret syn (25 %) og symptomer på tørre øjne (15 %). Nedsat syn (Snellen synsstyrke dårligere end 20/50) i det bedst seende øje blev indberettet hos 18 % og alvorligt synstab (20/200 eller værre) i det bedst seende øje blev indberettet hos 1 % af patienter, der blev behandlet med belantamab mafodotin.

Mediantid til debut af cornea-fund af grad 2 eller derover (bedste korrigerede synsstyrke eller keratopati ved øjenundersøgelse) var 36 dage (interval: 19 til 143 dage). Mediantiden til resolution af disse cornea-fund var 91 dage (interval: 21 til 201 dage).

Cornea-fund (keratopati) medførte dosisforsinkelser hos 47 % af patienterne, og dosisreduktioner hos 27 % af patienterne. Tre procent af patienterne seponerede behandlingen på grund af okkulære bivirkninger.

Infusionsrelaterede reaktioner

I kliniske studier var forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner (IRR) med belantamab mafodotin 2,5 mg/kg 21 %, og de fleste (90 %) forekom under første infusion. De fleste IRR var rapporteret som grad 1 (6 %) og grad 2 (12 %), mens 3 % fik IRR af grad 3. Der blev indberettet alvorlige infusionsrelaterede reaktioner hos 4 % af patienterne og disse inkluderede symptomer på pyreksi og letargi. Mediantid til debut og medianvarigheden af den første forekomst af en IRR var 1 dag. En patient (1 %) seponerede behandlingen på grund af IRR, efter IRR af grad 3 ved første og anden infusion. Der blev ikke rapporteret nogen infusionsrelaterede reaktioner af grad 4 eller 5.

Trombocytopeni

Trombocytopeniske bivirkninger (trombocytopeni og nedsat antal trombocytter) forekom hos 38 % af patienterne, der blev behandlet med belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Trombocytopeniske bivirkninger af grad 2 forekom hos 3 % af patienterne, grad 3 hos 9 % og grad 4 hos 13 %. Blødningsbivirkninger af grad 3 forekom hos 2 % af patienterne og ingen bivirkninger af grad 4 eller 5 blev rapporteret.

Infektioner

Infektioner i de øvre luftveje blev indberettet med almindelig hyppighed på tværs af det kliniske belantamab mafodotin-program og var hyppigst af let til moderat sværhedsgrad (grad 1 til 3) og opstod hos 9 % af de patienter, der blev behandlet med belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Der blev ikke indberettet nogen alvorlige bivirkninger med infektioner i de øvre luftveje.

Pneumoni var den hyppigst indberettede infektion hos 11 % af de patienter, der blev behandlet med belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Pneumoni var også den hyppigste alvorlige bivirkning og blev indberettet hos 7 % af patienterne. Infektioner med et dødeligt udfald var primært på grund af pneumoni (1 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier.

Der findes ingen kendt specifik antidot ved overdosering af belantamab mafodotin. I tilfælde af en overdosis skal patienten monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende understøttende behandling skal straks igangsættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX15

Virkningsmekanisme

Belantamab mafodotin er et humaniseret IgG1 κ -monoklonalt antistof konjugeret med et cytotoxisk stof, maleimidocaproylmonomethylauristatin F (mcMMAF). Belantamab mafodotin binder sig til celleoverflade-BCMA og internaliseres hurtigt. Når det cytotoxiske stof er inde i tumoren, frigives det og ødelægger mikrotubulinetværket, hvilket fører til standsning af cellecyklus og apoptose. Antistoffet øger rekruttering og aktivering af immuneffektorceller og dræber tumorceller ved antistof-afhængig cellulær cytotoxicitet og fagocytose. Apoptose, der induceres af belantamab mafodotin, ledsages af markører for immunogen celledød, der kan bidrage til et adaptivt immunrespons på tumorceller.

Farmakodynamisk virkning

Hjerteelektrofysiologi

På baggrund af en QT_c-eksponeringsanalyse havde belantamab mafodotin ikke nogen betydningsfuld QT_c-forlængelse (>10 ms) ved den anbefalede dosis på 2,5 mg/kg én gang hver 3. uge.

Immunogenicitet

I kliniske studier med patienter med myelomatose blev <1 % af patienterne (2/274) testet positive for anti-belantamab mafodotin-antistoffer efter at have fået belantamab mafodotin. Én af de to patienter testede positiv for neutraliserende anti-belantamab mafodotin-antistoffer.

Klinisk virkning

Studie 205678 var et åbent, toarmet, fase II-multicenterstudie, der evaluerede belantamab mafodotin som monoterapi til patienter med myelomatose, som havde recidiveret efter behandling med mindst 3 tidligere behandlingsformer, og som var refraktære på immunmodulerende middel, en proteasominhibitor og et anti-CD38-antistof alene eller i kombination. Patienterne blev inkluderet, hvis de havde gennemgået autolog stamcelletransplantation eller blev anset som uegnede til transplantation og havde målbar sygdom efter kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG).

Patienterne blev randomiseret til at få 2,5 mg/kg (N=97) eller 3,4 mg/kg (N=99) belantamab mafodotin via intravenøs infusion hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se tabel 4).

Data nedenfor er fra 2,5 mg/kg kohorten, der fik den anbefalede terapeutiske dosis på baggrund af den samlede benefit/risk-vurdering (se pkt. 4.2).

Tabel 4: Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika ved baseline

Baseline karakteristika		2,5 mg/kg (N=97)
Alder	Median (interval) Interkvartilt interval	65,0 (39-85) 60-70
Køn	Mand Kvinde	51 (53 %) 46 (47 %)
ECOG ved baseline	0/1 2	33 %, 50 %, 17 %
ISS-stadie ved screening	II III	33 (34 %) 42 (43 %)
Cytogenetisk risiko	Høj risiko*	26 (27 %)
Antal tidligere linjer	Median Interval	7 (3-21)
Varighed af eksponering	Median Interval	9 uger (2-75)
Behandlingscyklusser	Median Interval	3 (1-17)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ISS = International Staging System

*Cytogenetiske højrisikofaktorer [positive for t (4;14), t (14;16) og 17p13del]

Det primære endepunkt var den samlede responsrate som vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité (*Independent Review Committee* (IRC) på baggrund af IMWG *Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. Tabel 5 angiver resultaterne af studie 205678.

Tabel 5. Effekt af Blenrep hos patienter med myelomatose i studie 205678

Klinisk respons	2,5 mg/kg (N = 97)
Samlet responsrate (ORR), % (97,5 % CI)	32 % (22, 44)
Stringent komplet respons (sCR), n (%)	2 (2 %)
Komplet respons (CR), n (%)	5 (5 %)
Meget godt delvist respons (VGPR), n (%)	11 (11 %)
Delvist respons (PR), n (%)	13 (13 %)
Klinisk benefit rate (CBR)*, % (95 % CI)	36 % (26,6, 46,5)
Medianvarighed af respons i måneder (95 % CI)	11 (4,2 til Ikke nået)
Sandsynlighed for opretholdelse af respons efter 12 måneder (95 % CI)	0,50 (0,29, 0,68)
Mediantid til respons i måneder (95 % CI)	1,5 (1,0, 2,1)
Mediantid til bedste respons i måneder (95 % CI)	2,2 (1,5, 3,6)
Median samlet overlevelse (OS) i måneder (95 % CI)	13,7 (9,9 til Ikke nået)
Sandsynlighed for overlevelse ved 12 måneder (95 % CI)	0,57 (0,46, 0,66)

*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+minimal respons

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Blenrep i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Maksimal koncentration for belantamabmafodotin forekom ved eller kort efter afslutningen af infusionen, mens cys-mcMMAF-koncentrationerne toppede ~24 timer efter dosering. Geometriske middelkoncentrationer af belantamabmafodotin C_{max} og $AUC_{(0-tau)}$ var henholdsvis 43 mikrog/ml og 4,666 mikrog.t/ml. Geometriske middelkoncentrationer af cys-mcMMAF C_{max} og $AUC_{(0-168t)}$ var henholdsvis 0,90 ng/ml og 84 ng.t/ml.

Fordeling

Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen for belantamab mafodotin var 10,8 l.

Biotransformation

Andelen af monoklonalt antistof af belantamab mafodotin forventes at gennemgå proteolyse til små peptider og individuelle aminosyrer af ubikvitære proteolytiske enzymer. Cys-mcMMAF havde begrænset metabolisk clearance i inkubationsstudier af human S9-leverfraktion.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro-studier viste, at cys-mcMMAF er et substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3, multidrug resistensassocieret protein (MRP)1, MRP2, MRP3, galdesalteksportpumpe (BSEP) og et muligt substrat for P-glykoprotein (P-gp).

Elimination

Belantamab mafodotin blev udskilt langsomt med samlet plasmaclearance på 0,92 l/dag og en halveringstid for den terminale fase på 12 dage. Over tid blev clearance reduceret med 28 % til 0,67 l/dag med en eliminationshalveringstid på 14 dage. Koncentrationer af cys-mcMMAF før dosering ved hver dosis var typisk under kvantificeringsgrænsen (0,05 ng/ml).

I et dyreforsøg blev ca. 83 % af den radioaktive dosis af cys-mcMMAF udskilt i fæces; urinudskillelse (ca. 13 %) var en sekundær vej; intakt cys-mcMMAF blev detekteret i human urin uden spor af andre MMAF-relaterede metabolitter.

Linearitet/non-linearitet

Belantamab mafodotin udviser dosisproportionel farmakokinetik over det anbefalede doseringsinterval med en reduktion i clearance over tid.

Særlige populationer

Ældre patienter (≥65 år)

Der er ikke udført formelle studier med ældre patienter. Alder var ikke nogen signifikant kovariat i farmakokinetiske populationsanalyser.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Nyrefunktion var ikke nogen signifikant kovariat i farmakokinetiske populationsanalyser, der omfattede patienter med normal nyrefunktion og let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier med patienter med nedsat leverfunktion. Leverfunktion var ikke nogen signifikant kovariat i farmakokinetiske populationsanalyser, der omfattede patienter med normal leverfunktion eller let nedsat leverfunktion.

Kropsvægt

Kropsvægt var en signifikant kovariat i farmakokinetiske populationsanalyser. Belantamab mafodotin C_{tau} blev forudsagt til at være +10 % ved en kropsvægt på 100 kg (+20 % ved 130 kg) og -10 % ved en kropsvægt på 55 kg (-20 % ved 40 kg) sammenlignet med den typiske patient (75 kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologi og/eller farmakologi hos dyr

I non-kliniske studier var de væsentligste negative fund (som var direkte relateret til belantamab mafodotin) hos rotter og aber, ved eksponeringer $\geq 1,2$ gange den anbefalede kliniske dosis på 2,5 mg/kg, forhøjede leverenzymmer, der sommetider blev associeret med hepatocellulær nekrose ved henholdsvis ≥ 10 og ≥ 3 mg/kg, og stigninger i alveolære makrofager associeret med eosinofilt materiale i lungerne ved ≥ 3 mg/kg (kun hos rotter).

De fleste fund hos dyr var relateret til det cytotoxiske lægemiddelkonjugat og de histopatologiske ændringer observeret i testikler og lunger var ikke reversible hos rotter.

Der blev observeret enkeltcellenekrose i cornea-epitelet og/eller øget mitose af cornea-epitelceller hos rotter og kaniner. Der blev observeret inflammation i cornea-stroma korreleret med overfladisk uklarhed og vaskularisering hos kaniner. Belantamab mafodotin blev optaget i cellerne i hele kroppen via en mekanisme, der ikke er relateret til BCMA-receptorekspression på cellemembranen.

Karcinogenese/mutagenese

Belantamab mafodotin var genotoksisk i en *in vitro*-screeningsanalyse i humane lymfocytter, hvilket var i overensstemmelse med den farmakologiske virkning af cys-mcMMAF-medieret nedbrydning af mikrotubuli, som medfører aneuploidi.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier eller afgørende genotoksicitetsstudier med belantamab mafodotin.

Reproduktionstoksikologi

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere de mulige indvirkninger af belantamab mafodotin på reproduktion eller udvikling. Virkningsmekanismen er at dræbe de celler, der deler sig hurtigt, hvilket kan påvirke et embryo i udvikling, som har celler, der deler sig hurtigt. Der er også en potentiel risiko for arvelige forandringer via aneuploidi i hunlige kimceller.

Der er observeret påvirkning af reproduktionsorganerne hos dyr hos både hunner og hanner ved doser på ≥ 10 mg/kg, hvilket er ca. 4 gange eksponeringen af den kliniske dosis. Der er set luteiniserede non-ovulatoriske follikler i ovarierne hos rotter efter 3 ugentlige doser. Fund i reproduktionsorganerne hos hanrotter, som var negative og progredierede efter gentagen dosering, omfattede markant nedbrydning/atrofi af seminiferøse tubuli, der generelt ikke kunne reverseres efter doseringsophør.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitrat
Citronsyre
Trehalosedihydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år.

Rekonstitueret opløsning

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 4 timer ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) eller opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 4 timer. Må ikke nedfryses.

Fortyndet opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes straks, kan den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) inden administration i op til 24 timer. Må ikke nedfryses. Hvis den fortyndede opløsning sættes i køleskab, skal den bringes til stuetemperatur før administration.

Den fortyndede infusionsopløsning kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inklusive infusionstid).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I glas forseglet med brombutylgummiprop og aluminiumforsegling med et aftageligt plastiklåg indeholdende 100 mg pulver.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af infusionsvæske

Blenrep er et cytotoxisk anticancerlægemiddel. De korrekte håndteringsprocedurer skal følges. Brug aseptisk teknik til rekonstitution og fortynding af den doserede opløsning.

Den anbefalede dosis af Blenrep er 2,5 mg/kg administreret som en intravenøs infusion én gang hver 3. uge.

Beregn dosis (mg), det samlede nødvendige volumen (ml) af opløsning og antallet af nødvendige hætteglas på baggrund af patientens faktiske legemsvægt (kg).

Rekonstitution

1. Tag hætteglasset/hætteglassene med Blenrep ud af køleskabet, og lad det/dem stå i ca. 10 minutter, så de opnår stuetemperatur.
2. Rekonstituer hvert hætteglas med 2 ml vand til injektionsvæsker, så der opnås en koncentration på 50 mg/ml. Sving forsigtigt hætteglasset for at fremme opløsning. Må ikke omrystes.
3. Inspicer den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal være en klar til opaliserende, farveløs til gul til brun væske. Kassér det rekonstituerede hætteglas, hvis der observeres fremmede partikler, som ikke er halvgennemsigtige til hvide proteinholdige partikler.

Instruktioner til fortynding til intravenøs anvendelse

1. Træk det nødvendige volumen til den beregnede dosis op af hvert hætteglas.
2. Tilsæt den nødvendige mængde Blenrep til infusionsposen indeholdende 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtig inversion. Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning bør være mellem 0,2 mg/ml og 2 mg/ml. MÅ IKKE OMRYSTES.
3. Kassér eventuelt ubrugt rekonstitueret opløsning af Blenrep, som er tilbage i hætteglasset.

Hvis den fortyndede opløsning ikke bruges straks, kan den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 24 timer inden administration. Hvis den fortyndede opløsning sættes i køleskab, skal den bringes til stuetemperatur før administration. Den fortyndede opløsning kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inklusive infusionstid).

Administrationsanvisninger

1. Administrer den fortyndede opløsning via intravenøs infusion over minimum 30 minutter ved anvendelse af et infusionssæt af polyvinylchlorid eller polyolefin.
2. Det er ikke nødvendigt at filtrere den fortyndede opløsning. Hvis den fortyndede opløsning imidlertid filtreres, anbefales et polyethersulfon (PES)-baseret filter.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1474/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. august 2020
Dato for seneste fornyelse: 29. juni 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLANDELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Uddannelsesprogrammet har til formål at hjælpe hæmatologer/onkologer, øjenspecialister og patienter med at forstå cornea risici forbundet med belantamab mafodotin, således at undersøgelsesfund og/eller visuelle ændringer i cornea straks kan identificeres og håndteres i henhold til produktinformationen.

Før lancering af Blenrep (belantamab mafodotin) i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om indhold og format af uddannelsesmateriale herunder kommunikationsmedie, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen i hver medlemsstat, hvor Blenrep (belantamab mafodotin) markedsføres skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, administrere og modtage Blenrep (belantamab mafodotin), har adgang til/har modtaget følgende uddannelsesmateriale, som formidles gennem professionelle organer bestående af følgende:

- Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner (HCP'er) (omfatter hæmatologer/onkologer/øjenspecialister):
 - Vejledning om bivirkninger i cornea
 - Screeningsark til øjenpleje.
- Uddannelsesmateriale til patienten
 - Vejledning om bivirkninger i cornea
 - Øjendråbekort til patient og apotek.
- Produktresumé (SmPC) og indlægsseddel (PIL).

Vigtige informationer der skal inkluderes

Cornea bivirkningsvejledning til sundhedspersoner

Cornea bivirkningsvejledning til sundhedspersoner vil indeholde følgende vigtige oplysninger:

Relevant information om sikkerheden vedrørende keratopati eller mikrocystlignende epitelændringer i corneaeptel:

- Informer patienter om, at bivirkninger i cornea kan forekomme under behandlingen.
- Patienter med tørre øjne i anamnesen er mere tilbøjelige til at udvikle ændringer i corneaeptelet.

Information om, hvordan man minimerer det sikkerhedsmæssige problem, ved hjælp af yderligere risikominimeringsforanstaltninger gennem passende overvågning:

- Øjenundersøgelser, herunder vurdering af synsstyrke og spaltelampeundersøgelse skal udføres ved baseline, før de efterfølgende 3 behandlingsrunder og efter klinisk indikation under behandlingen.
- Patienter, der oplever keratopati med eller uden ændringer i synsstyrken, kan kræve dosismodifikation (forsinkelse og/eller reduktion) eller seponering af behandlingen baseret på sværhedsgraden af fundene.
- Fremhæv behovet for at konsultere produktresuméet.

Vigtig information der skal formidles under patientvejledning:

- Patienterne skal rådes til at anvende kunstige tårer uden konserveringsmidler mindst 4 gange om dagen under behandling.
- Patienter skal undgå brug af kontaktlinser indtil behandlingen er slut.
- Patienter skal konsultere deres hæmatolog/onkolog, hvis der opstår bivirkninger i cornea.
- Patienter, der rapporterer om symptomer i cornea, skal henvises til en øjenspecialist.
- Patienter skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner.

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner

Øjets anatomi og fysiologi:

- Billeder af øjet udleveres og gennemgås.
- Keratopati er karakteriseret baseret på undersøgelsesfund og patientrapporterede udfald.

Beskrivelse af øjenundersøgelser:

- Brug af spaltelampeundersøgelse giver detaljeret information om den anatomiske struktur i øjet. Det kan hjælpe til at opdage en række lidelser, herunder keratopati eller mikrocystlignende epitelforandringer i cornea-epitelet (som ses ved øjenundersøgelse).
- Beskrivelse af synsstyrken giver mulighed for at måle det visuelle systems evne til at skelne fine forskelle i det visuelle miljø.
- Bedste korrigerede synsstyrke (BCVA) henviser til den synsstyrke, der opnås med korrektion (f.eks. briller), som målt på standard Snellens synsstyrke tavle, monokulært og binokulært.
- Sammenfatning af synsstyrke-score (20/20 vs. < 20/20) og hvordan en score mindre end 20/20 kan korrigeres og styres af patienterne.

Screeningark til øjenpleje:

- Indeholder vigtig information relateret til bivirkninger i cornea forbundet med belantamab mafodotin, bivirkningshåndtering, og instruktion til at hjælpe kommunikationen mellem patientens ordinerende læge og øjenspecialist.

Cornea bivirkningsvejledning til patienten

Cornea bivirkningsvejledningen til patienten vil indeholde følgende vigtige oplysninger:

- Bivirkninger i cornea kan forekomme under behandling. Patienter med tørre øjne i anamnesen er mere tilbøjelige til at udvikle ændringer i cornea-epitelet.
- Øjenundersøgelser, herunder vurdering af synsstyrke og spaltelampeundersøgelse skal udføres ved baseline, før de efterfølgende 3 behandlingsrunder og efter klinisk indikation under behandlingen.
- Patienter der oplever keratopati med eller uden ændringer i synsstyrken, kan kræve dosismodifikation (forsinkelse og/eller reduktion) eller behandlingsophør baseret på sværhedsgraden af fundene.
- Informer din hæmatolog/onkolog om syns- eller øjenproblemer i anamnesen.
- Se indlægssedlen.

En beskrivelse af tegn og symptomer på risikoen for keratopati:

- Hvis du oplever ændringer i dit syn mens du er i behandling med belantamab mafodotin, skal du kontakte din hæmatolog/onkolog. Symptomer inkluderende følgende:
 - Rødme, tørhed, kløe, brændende fornemmelse eller følelsen af sand eller grus i øjnene.
 - Lysfølsomhed
 - Sløret syn
 - Smerter i øjnene
 - Øjnene løber i vand.
- Hvis du oplever ændringer i dit syn eller i dine øjne efter påbegyndt behandling (ændringerne er forbedret, vedvarende eller forværret siden din sidste aftale), skal du kontakte din hæmatolog/onkolog.
- Din sundhedsperson vil bede dig anvende øjendråber under behandlingen, som kaldes kunstige tårer uden konserveringsmidler. Anvend dem som instrueret.

Øjendråbekort til patienten:

- Patientkortet informerer om, at patienten er i behandling med belantamab mafodotin og indeholder kontaktinformation på hæmatologen/onkologen og øjensspecialisten.
- Vises til sundhedspersoner ved opfølgningsbesøg.

Øjendråbekort til apoteket:

- Patienter skal vise apotekskortet til apotekspersonalet, så de kan udlevere øjendråber kaldet kunstige tårer uden konserveringsmidler, som skal anvendes som anført.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkning og sikkerhed af Blenrep hos recidiverende/refraktære voksne patienter med myelomatose, som har modtaget mindst fire tidligere behandlingslinjer og hvis sygdom er refraktær overfor mindst én proteasominhibitor, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof og som har udvist sygdomsprogression under den seneste behandling, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af DREAMM-2 (205678)-studiet, der undersøger virkningen af belantamab mafodotin hos patienter med myelomatose, som har modtaget tre eller flere tidligere behandlingslinjer, er refraktære overfor en proteasominhibitor og et immunmodulerende middel og har haft utilstrækkeligt respons på et anti-CD38 antistof.	Februar 2023
For at bekræfte virkning og sikkerhed af Blenrep hos voksne patienter med myelomatose, som har modtaget mindst fire tidligere behandlingslinjer, og hvis sygdom er refraktær overfor mindst én proteasominhibitor, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandling, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af DREAMM-3 (207495)-studiet, hvor virkningen af belantamab mafodotin vs. pomalidomid plus lavdosis dexamethason (pom/dex) hos patienter med recidiveret/refraktær myelomatose sammenlignes.	Juli 2024

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Blenrep 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
belantamab mafodotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg belantamab mafodotin (50 mg/ml efter rekonstitution)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitrat, citronsyre, trehalosedihydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug
Kun til engangsbrug

Tryk her for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoxisk: håndteres med forsigtighed

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1474/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Blenrep 100 mg pulver til koncentrat
belantamab mafodotin
i.v.
cytotoksisk

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Blenrep 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning belantamab mafodotin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Blenrep
3. Sådan får du Blenrep
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Blenrep indeholder det aktive stof **belantamab mafodotin**, et *monoklonalt antistof* forbundet til et stof mod kræft, der kan dræbe myelomatoseceller. Det monoklonale antistof er et protein, der er udformet til at finde myelomatose-kræftcellerne i din krop og binde sig til dem. Når det er forbundet til kræftcellerne, bliver anti-kræftstoffet frigivet, hvilket dræber kræftcellerne.

Blenrep anvendes til behandling af voksne, som har kræft i knoglemarven, også kaldet myelomatose.

2. Det skal du vide, før du får Blenrep

Du må ikke få Blenrep:

- hvis du er allergisk over for belantamab mafodotin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Blenrep (angivet i punkt 6).
- Spørg lægen, hvis du tror, at dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Øjenproblemer

Blenrep kan medføre tørre øjne, sløret syn eller andre problemer med øjnene.

Du skal have foretaget en øjenundersøgelse af en øjenspecialist, før du begynder behandlingen og ved de næste tre doser af Blenrep. Din læge kan bestille flere øjenundersøgelser under behandlingen med Blenrep. Selvom dit syn virker fint er det vigtigt at få øjnene undersøgt under behandling med Blenrep, da nogle ændringer kan ske uden symptomer og kun opdages ved en øjenundersøgelse.

→ Du må ikke bruge kontaktlinser under behandlingen.

Lægen vil bede dig om at bruge nogle øjendråber, der kaldes *kunstige tårer uden konserveringsmidler* mindst 4 gange om dagen under behandlingen for at fugte og smøre dine øjne. Du skal bruge dem som anvist.

Hvis du oplever forandringer med dit syn, kan lægen tilbageholde behandling med Blenrep eller justere din dosis eller henvise dig til en øjenspecialist. Din læge kan vælge at stoppe behandlingen med Blenrep.

➔ **Kontakt lægen**, hvis du har sløret syn eller andre problemer med øjnene.

Unormale blå mærker og blødning

Blenrep kan nedsætte antallet af de blodlegemer, der kaldes *blodplader*, som hjælper med at få blodet til at størkne.

Symptomerne på lavt antal blodplader (*trombocytopeni*) omfatter:

- unormale blå mærker under huden
- længere blødningstid end normalt, efter en blodprøve
- blødning fra din næse eller dit tandkød eller mere alvorlig blødning

Lægen vil bede dig om at få foretaget en blodprøve, før du begynder din behandling og regelmæssigt under behandlingen med Blenrep for at tjekke at dit niveau af blodplader er normalt.

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du får unormale blå mærker eller blødning eller andre symptomer, der bekymrer dig.

Infusionsrelaterede reaktioner

Du får Blenrep via drop (*infusion*) i en blodåre. Nogle personer, som får infusioner, udvikler *infusionsrelaterede reaktioner*.

➔ Se "Infusionsrelaterede reaktioner" i punkt 4.

Hvis du tidligere har haft en reaktion i forbindelse med en infusion af Blenrep eller nogen anden medicin:

➔ **Fortæl det til lægen eller sygeplejersken**, før du får endnu en infusion.

Lungeproblemer (pneumoni)

Alvorlig og livstruende lungebetændelse er forekommet hos nogle personer, som behandles med Blenrep.

Mulige symptomer på lungebetændelse omfatter:

- Vejrtrækningsbesvær
- Brystsmerter
- Nyopstået eller forværret hoste

Din læge kan beslutte at udsætte eller stoppe behandlingen med Blenrep, hvis du har disse symptomer.

➔ **Fortæl det altid til lægen**, hvis du udvikler lungeproblemer eller vejrtrækningsrelaterede symptomer, der bekymrer dig.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til brug til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Blenrep

- **Fortæl det altid til lægen**, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

- **Spørg din læge** til råds, før du får dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid:

- Din læge vil bede dig tage en graviditetstest, før du starter behandlingen med Blenrep.
- Du skal bruge effektiv **prævention** under behandlingen og i 4 måneder efter din sidste dosis Blenrep.

Kvinder, der behandles med dette lægemiddel, og som ønsker at få børn, rådes til at søge fertilitetsrådgivning og overveje muligheden for at nedfryse æg/embryoer før behandlingen.

Hvis du er en mand, som kan blive far til et barn:

- Du skal bruge effektiv **prævention** under behandlingen og i 6 måneder efter din sidste dosis Blenrep.

Mænd, der behandles med dette lægemiddel, rådes til at få nedfrosset og opbevaret sædprøver før behandlingen.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen og i 3 måneder efter din sidste dosis Blenrep.

Det vides ikke, om lægemidlet kan udskilles i modermælk. Tal med lægen om dette.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Blenrep kan give problemer med synet, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

- **Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at dit syn ikke er påvirket. Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

Blenrep indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Blenrep

Lægen bestemmer den korrekte dosis Blenrep. Dosen er beregnet på basis af din legemsvægt.

Den anbefalede dosis er 2,5 mg Blenrep pr. kg legemsvægt. Du får medicinen af en læge eller sygeplejerske som et drop i en blodåre (*intravenøs infusion*) hver 3. uge.

Før din infusion skal du påføre smørende og fugtgivende øjendråber (kunstige tårer uden konserveringsmidler). Du skal blive ved med at bruge øjendråberne mindst 4 gange om dagen, mens du er i behandling med Blenrep.

Hvis du har fået for meget Blenrep

Du får dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske. I det usandsynlige tilfælde, at du får for meget (en overdosis), vil lægen kontrollere dig for bivirkninger.

Hvis en dosis Blenrep er blevet glemt

Det er meget vigtigt, at du møder op til alle dine aftaler for at sikre, at behandlingen virker. Hvis du glemmer en aftale, skal du lave en ny hurtigst muligt.

➔ Kontakt lægen eller hospitalet hurtigst muligt for at aftale en ny tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsrelaterede reaktioner

Nogle personer kan få reaktioner, der minder om allergi, når de får en infusion. Disse reaktioner opstår normalt inden for minutter eller timer, men kan forekomme op til 24 timer efter behandlingen.

Symptomerne omfatter:

- rødme
- kulderystelser
- feber
- vejrtrækningsbesvær
- hurtigt hjerteslag
- blodtryksfald.

➔ **Få straks lægehjælp**, hvis du tror, at du har fået en bivirkning.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- øjenproblemer, herunder forstyrrelser i øjets hornhinde (*keratopati*), sløret syn og tørre øjne.
➔ **Læs oplysningerne** under "Problemer med øjnene" i punkt 2 i denne indlægsseddel.
- lavt antal af en type blodlegemer, der kaldes blodplader, som hjælper med at få blodet til at størkne (*trombocytopeni*), der medfører unormale blå mærker og blødning.
➔ **Læs oplysningerne** under "Unormale blå mærker og blødning" i punkt 2 i denne indlægsseddel.
- infektion i lungerne (*lungebetændelse*)
- feber
- lavt antal røde blodlegemer, som fører ilt rundt i blodet (*blodmangel (anæmi)*), hvilket medfører svaghed og træthed
- lavt antal hvide blodlegemer i blodet (*lymfopeni, leukopeni, neutropeni*)
- unormalt lavt antal enzymer i blodet, hvilket indikerer leverproblemer (*aspartat aminotransferase, gammaglutamyltransferase*)
- kvalme
- træthed
- diarré.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- forkølelse eller forkøleliseslignende symptomer som hoste, løbende næse eller ondt i halsen.
- opkastning
- unormale værdier af kreatinfosfokinase
- følsomhed over for lys (fotofobi)
- øjenirritation
- skummende eller boblende urin kan indikere større mængder protein i urinen (*albuminuri*)

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- øjensår, muligvis med infektion (*ulcerøs og infektiøs keratitis*).

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data

- lungebetændelse (*pneumoni*)
- nedsat følsomhed i øjets hornhinde (*hypoæstesi af hornhinden*).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Blenrep indeholder:

Aktivt stof: belantamab mafodotin. Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg belantamab mafodotin. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 50 mg belantamab mafodotin pr. ml.

Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, citronsyre, trehalosedihydrat, dinatriumedetat og polysorbat 80 (se punkt 2 "Blenrep indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Blenrep er et hvidt til gult pulver i et hætteglas af glas med en gummiprop og et aftageligt plastiklåg. Hver karton indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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 (Ireland) Limited
Tel.: + 36 1 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Trinvisse instruktioner til anvendelse og håndtering, rekonstitution og administration

Handelsnavn og batchnummer for det administrerede produkt skal registreres tydeligt i patientens journal.

Klargøring af infusionsvæske

Blenrep er et cytotoksisk anticancerlægemiddel. De korrekte håndteringsprocedurer skal følges. Brug aseptisk teknik til rekonstitution og fortynding af den doserede opløsning.

Den anbefalede dosis af Blenrep er 2,5 mg/kg administreret som en intravenøs infusion en gang hver 3. uge.

Beregn dosis (mg), det samlede nødvendige volumen (ml) af opløsning og antallet af nødvendige hætteglas på baggrund af patientens faktiske legemsvægt (kg).

Rekonstitution

1. Tag hætteglasset/hætteglassene med Blenrep ud af køleskabet, og lad det/dem stå i ca. 10 minutter, så de opnår stuetemperatur.
2. Rekonstituer hvert hætteglas med 2 ml vand til injektionsvæsker, så der opnås en koncentration på 50 mg/ml. Sving forsigtigt hætteglasset for at fremme opløsning. Må ikke omrystes.
3. Inspicer den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal være en klar til opaliserende, farveløs til gul til brun væske. Kassér det rekonstituerede hætteglas, hvis der observeres fremmede partikler, som ikke er halvgennemsigtige til hvide proteinholdige partikler.

Instruktioner til fortynding til intravenøs anvendelse

1. Træk det nødvendige volumen til den beregnede dosis op af hvert hætteglas.
2. Tilsæt den nødvendige mængde Blenrep til infusionsposen indeholdende 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtig inversion. Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning bør være mellem 0,2 mg/ml og 2 mg/ml. MÅ IKKE OMRYSTES.
3. Kassér eventuelt ubrugt rekonstitueret opløsning af Blenrep, som er tilbage i hætteglasset.

Hvis den fortyndede opløsning ikke bruges straks, kan den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 24 timer inden administration. Hvis den fortyndede opløsning sættes i køleskab, skal den bringes til stuetemperatur før administration. Den fortyndede opløsning kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inklusive infusionstid).

Administrationsanvisninger

1. Administrer den fortyndede opløsning via intravenøs infusion over minimum 30 minutter ved anvendelse af et infusionssæt af polyvinylchlorid eller polyolefin.
2. Det er ikke nødvendigt at filtrere den fortyndede opløsning. Hvis den fortyndede opløsning imidlertid filtreres, anbefales et polyethersulfon (PES)-baseret filter.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for belantamab mafodotin er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om ændringer i corneas subbasale nerveplexus og nedsat følsomhed af cornea fra litteraturen, spontane rapporter, herunder tydelige tidsmæssige og dosis forhold, en positiv *de-challenge* og set i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC-rapportøren, at en årsagssammenhæng mellem belantamab mafodotin og ændringer i corneas subbasale nerveplexus og nedsat følsomhed af cornea i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC-rapportøren konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder belantamab mafodotin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for belantamab mafodotin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder belantamab mafodotin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.