

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ 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 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Blenrep 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Blenrep 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver indeholder 70 mg belantamab mafodotin.

Efter rekonstitution med 1,4 ml vand til injektionsvæske indeholder hver ml opløsning 50 mg belantamab mafodotin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med rekonstitueret opløsning indeholder 0,28 mg polysorbat 80 pr. 1,4 ml rekonstitueret opløsning.

Blenrep 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver indeholder 100 mg belantamab mafodotin.

Efter rekonstitution med 2 ml vand til injektionsvæske indeholder hver ml opløsning 50 mg belantamab mafodotin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med rekonstitueret opløsning indeholder 0,4 mg polysorbat 80 pr. 2 ml rekonstitueret opløsning

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 til voksne til behandling af recidiverende eller refraktær myelomatose:

- i kombination med bortezomib og dexamethason hos patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, og
- i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, herunder lenalidomid.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Blenrep 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 øjenlæge, før hver af de første 4 doser Blenrep og efter klinisk indikation derefter (se pkt. 4.4).

Dosering

Administration af Blenrep skal fortsættes i henhold til den anbefalede tidsplan indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Blenrep administreres i kombination med andre behandlinger (se tabel 1). Se pkt. 5.1 og det respektive aktuelle produktresumé for andre lægemidler, der administreres sammen med Blenrep.

Tabel 1: Anbefalet startdosisplan for Blenrep i kombination med andre behandlinger

Kombinationsregime	Anbefalet startdosisplan
Med bortezomib og dexamethason (BVd) ^a (cykluslængde = 3 uger)	2,5 mg/kg administreret én gang hver 3. uge
Med pomalidomid og dexamethason (BPd) (cykluslængde = 4 uger)	Cyklus 1: 2,5 mg/kg administreret én gang Cyklus 2 og frem: 1,9 mg/kg administreret én gang hver 4. uge

^a Bortezomib og dexamethason administreres i de første 8 cyklusser.

Hvis en planlagt dosis af Blenrep glemmes af en årsag, der ikke er bivirkningsrelateret, anbefales det, at Blenrep genoptages i henhold til næste planlagte behandlingscyklus.

Hvis en planlagt dosis af Blenrep glemmes på grund af en bivirkning anbefales det, at Blenrep genoptages ved starten af næste planlagte behandlingscyklus, efter bedring af bivirkningerne (se tabel 3).

Dosismodifikationer

Dosismodifikationer er nødvendig for næsten alle patienter for at sikre sikkerhed og tolerance. Dosisreduktionsniveauer for Blenrep er angivet i tabel 2. Anbefalede modifikationer til håndtering af bivirkninger er angivet i tabel 3.

Tabel 2: Dosisreduktionsplan for Blenrep

	Kombination med bortezomib og dexamethason	Kombination med pomalidomid og dexamethason
Anbefalet startdosisplan	2,5 mg/kg hver 3. uge	2,5 mg/kg én gang i cyklus 1, derefter 1,9 mg/kg hver 4. uge med start i cyklus 2
Reduceret dosisniveau 1	1,9 mg/kg hver 3. uge	1,9 mg/kg hver 8. uge
Reduceret dosisniveau 2	NA ^a	1,4 mg/kg hver 8. uge

NA = Ikke relevant.

^a Der er intet reduceret dosisniveau 2.

Okulære bivirkninger

Okulære hændelser blev klassificeret på baggrund af resultater fra oftalmiske undersøgelser, der inkluderer kombinationen af resultater fra cornea-undersøgelser og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA). Resultaterne af patientens oftalmiske undersøgelser bør gennemgås af den behandlende læge, før dosis af Blenrep fastlægges.

Resultaterne af cornea-undersøgelsen kan i nogle tilfælde være ledsaget af ændringer i BCVA. Sværhedsgraden af okulære bivirkninger defineres af det mest alvorligt ramte øje, da begge øjne muligvis ikke påvirkes i samme grad. Det er vigtigt, at lægen ikke kun tager resultater af cornea-undersøgelser i betragtning, men også synsstyrkeændringer og rapporterede symptomer, når dosisforsinkelser og -reduktioner vurderes.

Dosis må ikke forøges igen, når der er foretaget dosisreduktion på grund af okulære bivirkninger. Dosisforøgelse for ikke-okulære bivirkninger skal baseres på klinisk vurdering, hvis det er relevant.

Tabel 3: Anbefalede dosismodifikationer for bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad^a	Anbefalede dosismodifikationer
Okulære bivirkninger ^b (se pkt. 4.4)	Mild (grad 1) <i>Resultater fra cornea-undersøgelse</i> Mild superficiel punktformig keratopati med forværring fra baseline, med eller uden symptomer. <i>Forandring i BCVA</i> Fald fra baseline på 1 linje i snellen-ækvivalent synsstyrke.	Behandling bør fortsættes ved nuværende dosis.
	Moderat (grad 2) <i>Resultater fra cornea-undersøgelse</i> Moderat superficiel punktformig keratopati, pletvise mikrocystelignende aflejringer, perifer subepitelial uskarphed eller en ny perifer stromal uklarhed.	Tilbagehold behandling indtil forbedring af både resultater fra cornea-undersøgelser og BCVA til sværhedsgraden mild eller bedre. Genoptag behandlingen ved reduceret dosisniveau 1 i henhold til tabel 2. Hvis toksicitet identificeres før doseringscyklus 2 for Bpd, reduceres Blenrep dosis med 1,9 mg/kg hver 4. uge for cyklus 2 og alle efterfølgende cyklusser.

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Anbefalede dosismodifikationer
	<p><i>Forandring i BCVA</i> Fald fra baseline på 2 linjer (og snellen-ækvivalent synsstyrke ikke værre end 20/200).</p> <p>Eller</p> <p>Svær (grad 3)</p> <p><i>Resultater fra cornea-undersøgelse</i> Svær superficiel punktformig keratopati, diffuse mikrocystelignende aflejringer, der involverer den centrale cornea, central subepitelial uskarphed eller en ny central stromal uklarhed.</p> <p><i>Forandring i BCVA</i> Fald fra baseline på 3 eller flere linjer (og snellen-ækvivalent synsstyrke ikke værre end 20/200).</p>	
	<p>Cornea-epiteldefekt såsom corneasår eller ændring af BCVA værre end 20/200 (grad 4)</p> <p><i>Resultater fra cornea-undersøgelse</i> Cornea-epiteldefekt såsom corneasår.^b</p> <p><i>Forandring i BCVA</i> Fald til Snellen-ækvivalent synsstyrke, der er dårligere end 20/200.</p>	<p>Tilbagehold indtil forbedring af både resultater fra cornea-undersøgelser og BCVA til sværhedsgraden mild eller bedre. Genoptag behandlingen ved reduceret dosisniveau 1 for BvD og reduceret dosisniveau 2 for BPd i henhold til tabel 2, hvis relevant.</p> <p>Ved symptomer i forværring, som ikke reagerer på korrekt håndtering, skal permanent seponering overvejes.</p>

Bivirkning	Sværhedsgrad^a	Anbefalede dosismodifikationer
Trombocytopeni ^c (se pkt. 4.4)	Grad 3	<p>Uden blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> For patienter på 2,5 mg/kg reduceres Blenrep til 1,9 mg/kg. For BVd kan det overvejes at vende tilbage til tidligere dosis, hvis relevant, når trombocytopeni forbedres til grad 2 eller bedre. For patienter på 1,9 mg/kg eller lavere fortsættes med samme dosis. <p>Med blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold Blenrep indtil forbedring til grad 2 eller bedre. For patienter, der tidligere har fået 2,5 mg/kg, genoptages Blenrep med 1,9 mg/kg. For patienter på 1,9 mg/kg eller lavere genoptages ved samme dosis. <p>Overvej yderligere understøttende behandling (f.eks. transfusion) som klinisk indiceret og i henhold til lokal praksis.</p>
	Grad 4	Tilbagehold dosis. Overvej at genstarte ved forbedring til grad 3 eller bedre, og kun hvis der ikke er nogen aktiv blødning på tidspunktet for genstart af behandlingen. For patienter, der tidligere har fået 2,5 mg/kg, genoptages Blenrep med 1,9 mg/kg. For patienter på 1,9 mg/kg eller lavere genoptages ved samme dosis.
Infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4)	Grad 2	Afbryd infusionen, og igangsæt understøttende behandling. Når symptomerne forbedres til grad 1 eller bedre, genoptages ved en reduceret infusionshastighed med mindst 50 %, og præmedicinering kan overvejes.
	Grad 3	Afbryd infusionen, og igangsæt understøttende behandling. Når forbedret, genoptages doseringen med lav infusionshastighed. For fremtidig infusion overvej præmedicinering.
	Grad 4	Permanent seponering af Blenrep. <ul style="list-style-type: none"> I tilfælde af en anafylaktisk eller livstruende reaktion på infusionen seponeres infusionen permanent, og passende nødbehandling igangsættes.
Pneumonitis (se pkt. 4.8)	Grad ≥ 3	Permanent seponering af Blenrep.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3	Tilbagehold Blenrep indtil forbedring til grad 1 eller bedre. For patienter, der tidligere har fået 2,5 mg/kg, genoptages Blenrep med 1,9 mg/kg. For patienter på 1,9 mg/kg eller lavere genoptages ved samme dosis.
	Grad 4	Overvej permanent seponering af Blenrep. Hvis behandlingen fortsættes, skal Blenrep tilbageholdes indtil forbedring til grad 1 eller

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Anbefalede dosismodifikationer
		bedre. For patienter, der tidligere har fået 2,5 mg/kg, genoptages Blenrep med 1,9 mg/kg. For patienter på 1,9 mg/kg eller lavere genoptages ved samme dosis.

BCVA = bedst korrigeret synsstyrke; BPd = Blenrep med pomalidomid og dexamethason;
 BVd = Blenrep med bortezomib og dexamethason.

^a Ikke-okulære bivirkninger blev klassificeret ifølge National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

^b En corneadefekt kan føre til corneasår. Dette skal behandles omgående og som klinisk indiceret af en øjenlæge. Corneasår betyder per definition en epiteldefekt med underliggende stromal infiltration.

^c Hvis trombocytopeni anses for sygdomsrelateret, ikke er ledsaget af blødning og forbedres med transfusion til $>25 \times 10^9/l$ trombocytter, kan det overvejes at fortsætte behandlingen med den aktuelle dosis.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter på 65 år eller derover (se pkt. 4.8 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let (eGFR 60-89 ml/min), moderat (eGFR 30-59 ml/min), svær nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min, der ikke kræver dialyse), eller nyresygdom i slutstadiet (eGFR < 15 ml/min, der kræver dialyse) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin større end øvre grænse for normal [ULN] til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ og enhver aspartattransaminase [ASAT] eller total bilirubin $\leq \text{ULN}$ med ASAT $> \text{ULN}$). Der er begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin større end $1,5 \times \text{ULN}$ til $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ og ethvert ASAT-niveau) eller hos patienter med svær nedsat leverfunktion (total bilirubin større end $> 3,0 \times \text{ULN}$ og ethvert ASAT-niveau) for at understøtte en dosis anbefaling. Blenrep bør kun anvendes hos disse patienter, hvis de potentielle fordele vejer tungere end de potentielle risici (se pkt. 5.2).

Kropsvægt

Blenrep doseres på baggrund af den faktiske kropsvægt ved baseline og er blevet undersøgt hos patienter med en kropsvægt på 37-170 kg (se pkt. 5.2). For ændringer i kropsvægt $>10\%$ under behandling, genberegnes dosis baseret på den faktiske kropsvægt på doseringstidspunktet.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Blenrep hos den pædiatriske population til behandling af recidiverende eller refraktær myelomatose.

Administration

Blenrep er kun til intravenøs infusion og administreres over ca. 30 minutter ved brug af en intravenøs infusionspumpe og et infusionsæt fremstillet af polyvinylchlorid eller polyolefin. I tilfælde af en infusionsrelateret reaktion (IRR) kan administrationstiden forlænges ud over 30 minutter, forudsat at den samlede brugstid, inklusive både klargøring og administration af dosis, ikke overstiger den tilladte 6-timers varighed.

Blenrep må ikke administreres som intravenøs push- eller bolusinjektion.

Blenrep skal rekonstitueres inden administration.

Filtrering af den rekonstituerede opløsning er ikke nødvendig. Men hvis den rekonstituerede opløsning filtreres, anbefales et filter baseret på polyethersulfon (PES) med en størrelse på 0,2 µm eller 0,22 µm.

For instruktioner om rekonstitution, forholdsregler før klargøring eller administrering af lægemidlet, samt håndtering og afskaffelse af hætteglas, 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.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (f.eks. sløret syn, tørre øjne, øjenirritation og fotofobi) er blevet rapporteret ved anvendelse af Blenrep. De mest almindeligt rapporterede resultater af cornea-undersøgelser omfatter superficiel punktførmig keratopati, mikrocystelignende epitelforandringer og uklarhed, med eller uden ændringer i synsstyrke eller symptomer. Klinisk relevante forandringer i synsstyrke kan være forbundet med midlertidige vanskeligheder med at køre eller betjene maskiner (se pkt. 4.7 og 4.8). Patienter bør rådes til midlertidigt at undgå aktiviteter som at køre bil eller betjene maskiner, hvis visuelle symptomer opstår (se pkt. 4.7), samt straks at rapportere enhver ændring i synet. Regelmæssig oftalmologisk overvågning anbefales.

Læger skal også opfordre patienterne til at informere dem om eventuelle øjensymptomer. Oftalmiske undersøgelser, herunder vurdering af synsstyrke og spaltelampeundersøgelse, skal udføres før hver af de første 4 doser Blenrep og under behandlingen efter klinisk indikation.

Patienterne skal rådgives om at administrere kunstige tårer uden konserveringsmidler mindst 4 gange om dagen under behandlingen. Patienterne skal undgå at bruge kontaktlinser, indtil behandlingen er afsluttet. Der kan anvendes bandagekontaktlinser under vejledning af en oftalmolog.

Patienter, der oplever fund i cornea-undersøgelser (keratopatier såsom superficiel punktførmig keratopati eller mikrocystelignende aflejringer) med eller uden forandringer i synsstyrken, kan kræve en dosisændring (forsinkelse og/eller reduktion) eller seponering af behandlingen baseret på sværhedsgraden af fundene (se tabel 3).

Der er rapporteret tilfælde med forandringer i corneas subbasale nerveplexus (f.eks. nervefiber-fragmentering og tab af nervefibre), der resulterer i hypoæstesi af cornea, og tilfælde af corneasår (ulcerøs og infektiøs keratitis) (se pkt. 4.8). Dette skal behandles omgående og som klinisk indiceret af en øjnlæge. Behandling med Blenrep skal afbrydes, indtil corneasåret er helet (se tabel 3).

Trombocytopeni

Trombocytopeniske bivirkninger (trombocytopeni og faldende trombocytal) er blevet rapporteret ved anvendelse af Blenrep. Trombocytopeni kan føre til alvorlige blødningshændelser, herunder gastrointestinal og intrakraniell blødning (se pkt. 4.8).

Det komplette blodtal (CBC) med differential og inklusive blodpladetællinger, bør monitoreres hyppigt under hele behandlingen. Patienter, der får trombocytopeni i grad 3 eller 4, eller patienter i samtidig antikoagulationsbehandling, kan kræve hyppigere monitorering og kan behandles med en dosisforsinkelse eller dosisreduktion (se tabel 3). Understøttende behandling (f.eks. trombocyttransfusioner) kan gives ifølge medicinsk standardpraksis.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er rapporteret infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) ved anvendelse af Blenrep. De fleste IRR'er var af grad 1 eller 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, overvejes præmedicinering ved efterfølgende infusioner (se tabel 3).

Pneumonitis

Der er observeret tilfælde af pneumonitis, inklusive dødelige udfald, med Blenrep. Der skal udføres evaluering af patienter med nye eller forværrede uforklarlige lungesyntomer (f.eks. hoste, dyspnø) for at udelukke mulig pneumonitis. I tilfælde af formodet eller bekræftet pneumonitis af grad 3 eller højere anbefales det, at Blenrep seponeres og passende behandling initieres.

Reaktivering af hepatitis B-virus

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV) kan forekomme hos patienter behandlet med lægemidler rettet mod B-celler, herunder Blenrep, og kan i nogle tilfælde resultere i fulminant hepatitis, leversvigt og død. Patienter med tegn på positiv HBV-serologi skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på HBV-reaktivering i henhold til de kliniske retningslinjer. Hos patienter, som udvikler reaktivering af HBV, mens de behandles med Blenrep, skal behandling med Blenrep tilbageholdes, og patienterne skal behandles i henhold til de kliniske retningslinjer.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder polysorbat 80 (E433), som kan forårsage allergiske reaktioner. Hvert 70 mg hætteglas indeholder 0,28 mg polysorbat 80 (E433) i klargjort rekonstitueret opløsning, og hvert 100 mg hætteglas indeholder 0,4 mg polysorbat 80 (E433) i klargjort rekonstitueret opløsning.

Natrium

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. På baggrund af tilgængelige *in vitro*-data og kliniske data er der en lav risiko for farmakokinetiske eller farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner for belantamab mafodotin. Kliniske farmakokinetiske vurderinger af belantamab mafodotin i kombination med borteomib, lenalidomid, pomalidomid og/eller dexamethason indikerer ingen kliniske lægemiddelinteraktioner mellem belantamab mafodotin og disse småmolekylære lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder og mænd

Kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal bekræftes før initiering af behandling med Blenrep. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Blenrep og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis.

Mænd

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

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af belantamab mafodotin 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 humane immunglobuliner (IgG) kan krydse placentabarrieren, og derfor har belantamab mafodotin, der er en IgG, potentiale til at blive overført fra moderen til fostret under udvikling.

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 potentielt forårsage alvorlige bivirkninger hos ammede nyfødte eller spædbørn af behandlede mødre.

Blenrep må ikke anvendes under amning, og amning skal undgås i mindst 3 måneder efter sidste dosis af Blenrep.

Fertilitet

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

Derfor kan læger rådgive kvinder i den fertile alder og mænd, der behandles med Blenrep, som ønsker børn i fremtiden med hensyn til bevarelse af fertiliteten.

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.

Patienterne skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de behandles med Blenrep, da patienternes syn og evne til at køre bil eller betjene maskiner kan påvirkes på grund af indvirkningen på synsstyrken og andre okulære bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger (enhver grad) var fund ved cornea-undersøgelser (inklusive keratopati) (84 %), nedsat synsstyrke (81 %), trombocytopeni (62 %), sløret syn (52 %), tørre øjne (36 %), fornemmelse af fremmedlegemer i øjnene (32 %), fotofobi (30 %), øjenirritation (28 %), neutropeni (27 %), anæmi (23 %), diarré (23 %), neuropatier (23 %) og øjensmerter (21 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger (enhver grad) var pneumoni (9 %), pyreksi (4 %), COVID-19 (3 %), COVID-19 pneumoni (3 %) og trombocytopeni (2 %).

Andelen af patienter med seponering af behandlingen på grund af bivirkninger var 24 %. Den mest almindelige bivirkning, der førte til seponering af behandlingen, var okulære hændelser (7 %).

Hyppigheden af dosisreduktion på grund af bivirkninger var 63 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisreduktion, var okulære hændelser (39 %), trombocytopeni (12 %), faldende

blodpladetal (6 %), søvnløshed (5 %), perifer sensorisk neuropati (5 %), perifer neuropati (5 %), neutropeni (4 %), træthed (3 %) og nedsat neutrofilital (2 %).

Hyppigheden af dosisforsinkelse på grund af bivirkninger var 83 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisforsinkelse, var okulære hændelser (67 %), trombocytopeni (16 %), COVID-19 (11 %), faldende blodpladetal (8 %), neutropeni (8 %), øvre luftvejsinfektion (7 %), pneumoni (7 %), diarré (4 %), pyreksi (4 %), nedsat neutrofilital (4 %), perifer sensorisk neuropati (4 %), bronchitis (3 %), COVID-19 pneumoni (3 %), grå stær (3 %), perifer neuropati (3 %) og øget alaninaminotransferase (3 %).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Hyppighederne af bivirkninger er baseret på hyppighederne af bivirkninger uanset årsag hos patienter med myelomatose, der har været eksponeret for belantamab mafodotin, hvor der efter grundig vurdering er mindst en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen.

Sikkerheden af belantamab mafodotin er blevet evalueret hos flere end 7.500 patienter med myelomatose, herunder 516 patienter, der modtog belantamab mafodotin i triplet kombinationer som en del af DREAMM-6 (et åbent dosisundersøgende fase 1/2-studie), DREAMM-7 og DREAMM-8 studierne, 312 patienter, der modtog belantamab mafodotin som monoterapi i DREAMM-2 og DREAMM-3 studierne og herunder patienter fra den efter markedsføringsmæssig sammenhæng.

Bivirkninger er opført i Tabel 4 efter systemorganklasse og hyppighed.

Inden for hver hyppighedsklasse er bivirkningerne angivet i rækkefølge efter aftagende sværhedsgrad. Hyppighederne defineres 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: $< 1/10.000$

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Tabel 4: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med belantamab mafodotin i kliniske forsøg og efter markedsføring

Systemorganklasse (SOK)	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme	COVID-19	Meget almindelig	18	3
	Infektion i øvre luftveje	Meget almindelig	15	<1
	Pneumoni	Meget almindelig	13	7
	Urinvejsinfektion	Almindelig	9	2
	Bronchitis	Almindelig	5	<1
	COVID-19 pneumoni	Almindelig	3	2
	Reaktivering af hepatitis B	Ikke almindelig	<1	<1
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^a	Meget almindelig	62	47
	Neutropeni ^b	Meget almindelig	27	22
	Anæmi	Meget almindelig	23	12
	Lymfopeni ^c	Meget almindelig	10	7
	Leukopeni ^d	Almindelig	9	4
	Febril neutropeni	Almindelig	1	1

Systemorganklasse (SOK)	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Immunsystemet	Hypogammaglobulinæmi	Almindelig	2	<1
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Almindelig	8	<1
Psykatri	Søvnløshed	Meget almindelig	13	1
Nervesystemet	Neuropatier ^e	Meget almindelig	23	2
Øjne	Fund i cornea-undersøgelser (inklusive keratopati) ^{f,g}	Meget almindelig	84	62
	Nedsat synsstyrke ^f	Meget almindelig	81	50
	Sløret syn	Meget almindelig	52	13
	Tørre øjne	Meget almindelig	36	5
	Fornemmelse af fremmedlegemer i øjnene	Meget almindelig	32	2
	Fotofobi	Meget almindelig	30	1
	Øjenirritation	Meget almindelig	28	3
	Øjensmerter	Meget almindelig	21	<1
	Grå stær	Meget almindelig	13	4
	Nedsat syn	Almindelig	8	5
	Øget tåreflåd	Almindelig	5	<1
	Diplopi	Almindelig	3	<1
	Kløe i øjnene	Almindelig	2	<1
	Ubehag i øjnene	Almindelig	1	<1
	Corneasår ^h	Almindelig	1	<1
	Hypoæstesi af cornea	Ikke kendt	-	-
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig	11	<1
	Dyspnø	Almindelig	9	1
	Pneumonitis	Ikke almindelig	<1	<1
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	23	2
	Kvalme	Meget almindelig	17	<1
	Obstipation	Meget almindelig	15	<1
	Opkastning	Almindelig	7	<1
Lever- og galdevejssygdomme	Forhøjet aspartatamino-transferase	Meget almindelig	15	2
	Forhøjet alaninamino-transferase	Meget almindelig	13	3
	Forhøjet gammaglutamyl-transferase	Meget almindelig	11	5
	Porto-sinusoidal vaskulær sygdom ⁱ	Ikke almindelig	<1	<1
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig	4	<1
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig	11	<1
	Rygsmarter	Meget almindelig	11	1
	Forhøjet kreatininfosfokinase	Almindelig	3	1

Systemorganklasse (SOK)	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Nyrer og urinveje	Albuminurigi ^j	Almindelig	3	<1
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fatigue	Meget almindelig	19	3
	Pyreksi	Meget almindelig	18	<1
	Asteni	Almindelig	6	1
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner ^k	Meget almindelig	11	<1

^a Omfatter trombocytopeni og nedsat antal trombocytter

^b Omfatter neutropeni og nedsat antal neutrofiler

^c Omfatter lymfopeni og nedsat antal lymfocytter.

^d Omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

^e Omfatter perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, neuralgi, polyneuropati, perifer motorisk neuropati, sensorisk tab og perifer sensorimotorisk neuropati.

^f Baseret på resultater fra oftalmiske undersøgelser.

^g Omfatter overfladisk punktat keratopati, mikrocyst-lignende epitelændringer, prikket vortex farvningsmønstre, sub-epitelial uklarhed, hornhindens epiteldefekter og stromal opacitet med eller uden ændringer i synsstyrke

^h Omfatter infektiøs keratitis og ulcerøs keratitis.

ⁱ Tegn og symptomer kan inkludere unormale leverfunktionstest, portal hypertension, varicer og ascites

^j Omfatter albuminuri, tilstedeværende urinalbumin, øget urinalbumin/kreatinin-forhold og mikroalbuminuri.

^k Omfatter bivirkninger, der vurderes at være relateret til infusion. Infusionsreaktioner kan omfatte, men er ikke begrænset til, pyreksi, kulderystelser, diarré, kvalme, asteni, hypertension, letargi og takykardi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Okulære bivirkninger

På tværs af sammenlagte datasæt fra 3 studier af belantamab mafodotin i kombination med andre behandlinger (N = 516), DREAMM-6 (et åbent dosisundersøgende fase 1/2-studie), DREAMM-7 og DREAMM-8, blev der rapporteret om okulære hændelser, som omfattede fund i oftalmiske undersøgelser og okulære bivirkninger. De mest almindelige (> 25 %) var nedsat synsstyrke (90 %), fund ved corneal undersøgelse baseret på oftalmologiske undersøgelsesresultater (89 %), sløret syn (62 %), tørre øjne (44 %), fremmedlegemefornemmelse i øjnene (40 %), lysfølsomhed (37 %), øjenirritation (35 %) og øjensmerter (27 %).

Fund i cornea-undersøgelser (keratopati som superficiel punktformig keratopati og mikrocyst-lignende aflejringer) blev rapporteret på baggrund af de oftalmiske undersøgelsesfund som grad 1 hos 5 % af patienterne, grad 2 hos 14 %, grad 3 hos 59 % og grad 4 hos 12 %. Der blev indberettet tilfælde af corneasår (ulcerøs og infektiøs keratitis) hos <1 % af patienterne (N = 5). 86 % af patienterne rapporterede mindst ét fund i cornea-undersøgelse eller 1 BCVA-relateret hændelse (grad ≥2).

Tabel 5 omfatter en oversigt over nedsat syn hos patienter med normal baseline (snellen-ækvivalent synsstyrke 20/25 eller bedre i mindst ét øje) og fund i cornea-undersøgelser fra sammenlagte data for belantamab mafodotin i kombination med andre behandlinger.

Tabel 5: Medianvarighed og afhjælpning af de første okulære hændelser i kliniske studier (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8: N = 516)

	Bilateral reduktion af BCVA		Fund i cornea-undersøgelse (grad 2+ hændelser)
	20/50 eller dårligere	20/200 eller dårligere	
Patienter med hændelse, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Mediantid til debut (dage)	85	99	43
Bedring af første hændelse ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Afhjælpning af første hændelse ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Mediantid til afhjælpning af første hændelse dage (interval)	57 (8; 908)	86,5 (22; 194)	106 (8; 802)
Igangværende første hændelse ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
I behandling og igangværende opfølgning, n (%)	3 (2)	-	4 (<1)
Seponeret behandling og igangværende opfølgning, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Seponeret behandling og opfølgning afsluttet, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = Ikke relevant.

^a Forbedring blev defineret som ikke længere 20/50 eller 20/200 eller værre i mindst ét øje.

^b Tidspunktet for dataskæringspunkt (DREAMM-6: 28. februar 2023; DREAMM-7: 2. oktober 2023; DREAMM-8: 29. januar 2024).

^c Afhjælpning af BCVA blev defineret som 20/25 eller bedre i mindst ét øje.

^d Afhjælpning af fund i cornea-undersøgelse blev defineret som grad 1 eller bedre baseret på de oftalmiske undersøgelsesfund.

Infusionsrelaterede reaktioner

På tværs af DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (N = 516) var forekomsten af IRR'er 6 %. Næsten alle IRR'er blev rapporteret som grad 1 (2 %) og grad 2 (4 %), mens <1 % fik IRR'er af grad 3. Én patient seponerede behandlingen på grund af IRR'er. Forekomsten af IRR'er var 4 % under den første infusion, <1 % under den anden infusion og 2 % under de efterfølgende infusioner. IRR'er blev behandlet med dosisreduktioner hos 3 % af patienterne med en hændelse og 41 % med dosisforsinkelser, mens 50 % krævede yderligere præmedicinering.

Trombocytopeni

På tværs af DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (N = 516) forekom trombocytopeniske hændelser (trombocytopeni og nedsat antal trombocytter) hos 74 % af patienterne. Trombocytopeniske hændelser af grad 2 forekom hos 10 % af patienterne, grad 3 hos 26 % og grad 4 hos 33 %. Klinisk signifikant blødning (\geq grad 2) forekom hos 5 % af patienterne med samtidigt lave trombocyttniveauer (grad 3 til 4). Disse klinisk signifikante blødningshændelser omfattede: trombocytopeni, fald i trombocytaltal, epistaksis, urinvejsblødning, hæmorrhoidblødning, gastrointestinal blødning, mundblødning, hjerneblødning og hæmaturi, og var af grad 2 hos <1 %, grad 3 hos 2 %, grad 4 hos 3 % og grad 5 hos <1 % af patienterne. Mediantiden til debut for den første forekomst af trombocytopeni var 8 dage (interval: 1, 659). Medianvarigheden for den første forekomst af trombocytopeni var 15 dage (interval: 1, 361). Trombocytopeni blev behandlet med dosisreduktion hos 35 % af patienterne med en hændelse og med dosisforsinkelse hos 44 %, mens 2 % krævede permanent seponering.

Infektioner

På tværs af DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (N = 516) blev COVID-19 rapporteret hos 23 % af patienterne med 4 % af grad 3 og <1 % af grad 4. Et dødeligt udfald forekom hos <1 % af patienterne, 16 % havde en hændelse, der medførte dosisforsinkelse, mens <1 % krævede permanent seponering.

På tværs af DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (N = 516) blev pneumoni rapporteret hos 18 % af patienterne med 9 % af grad 3 og <1 % af grad 4. Af de hændelser med pneumoni, som opstod, havde 2 % et dødeligt udfald, <1 % medførte dosisreduktion, 11 % medførte dosisforsinkelse, mens 2 % krævede permanent seponering.

På tværs af DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (N = 516) blev COVID-19 pneumoni rapporteret hos 5 % af patienterne med 3 % af grad 3 og <1 % af grad 4. Et dødeligt udfald forekom hos 1 % af patienterne, 4 % havde en hændelse, der medførte dosisforsinkelse, mens <1 % krævede permanent seponering.

Ældre

På tværs af DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (N = 516) var 226 patienter under 65 år, 211 patienter var 65 år til under 75 år, og 79 patienter var 75 år eller ældre. Alvorlige bivirkninger forekom hos 45 % af patienterne under 65 år, sammenlignet med 60 % hos dem i alderen 65 år til under 75 år og 56 % hos dem, der var 75 år eller ældre. Den mest almindelige alvorlige bivirkningsreaktion var pneumoni, hos 9 % af patienterne under 65 år, 17 % i aldersgruppen 65 år til under 75 år og 9 % i gruppen 75 år og ældre.

Okulære hændelser (grad 3 eller 4) forekom hos 76 % af patienterne under 65 år, sammenlignet med 79 % hos dem i alderen 65 år til under 75 år og 71 % hos dem, der var 75 år eller ældre.

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 findes ingen kendt specifik antidot ved overdosering af belantamab mafodotin. Ved mistanke om overdosering skal patienterne monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal igangsættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX15.

Virkningsmekanisme

Belantamab mafodotin er et humaniseret IgG1-kappa-monoklonalt antistof konjugeret med et cytotoxisk stof, mcMMAF. Belantamab mafodotin binder sig til celleoverfladens BCMA og er hurtigt internaliseret. Når det cytotoxiske stof (cys-mcMMAF) er inde i tumorcellen, frigives det og ødelægger mikrotubulinetværket, hvilket fører til standsning af celleyklus og apoptose. Antistoffet øger også rekruttering og aktivering af immuneffektorceller og dræber tumorceller ved antistof-afhængig cellulær cytotoxicitet og fagocytose. Apoptose, der induceres af belantamab

mafodotin, ledsages af markører af immunogen celledød, der kan bidrage til et adaptivt immunrespons på tumorceller.

Farmakodynamisk virkning

Hjerteelektrofysiologi

Belantamab mafodotin eller cys-mcMMAF havde ingen betydningsfuld QTc-forlængelse (>10 ms) ved doser på op til 3,4 mg/kg én gang hver 3. uge.

Immunogenicitet

Anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) blev sjældent påvist. Der blev ikke observeret tegn på ADA-påvirkning på farmakokinetik, virkning eller sikkerhed.

Klinisk virkning og sikkerhed

DREAMM-7: belantamab mafodotin i kombination med bortezomib og dexamethason

belantamab mafodotins virkning og sikkerhed i kombination med bortezomib og dexamethason (BVd) blev undersøgt i et randomiseret (1:1), åbent fase 3-multicenterstudie udført i patienter med myelomatose (MM), som havde fået tilbagefald efter behandling med mindst én tidligere behandlingslinje.

I BVd-armen (N = 243) fik patienterne belantamab mafodotin 2,5 mg/kg ved intravenøs infusion hver 3. uge på dag 1 i hver cyklus; bortezomib 1,3 mg/m² (subkutant) på dag 1, 4, 8 og 11 i cyklus 1 til 8 (21-dages cyklusser); og dexamethason 20 mg (intravenøs infusion eller oralt) på dagen for og dagen efter behandling med bortezomib. I armen med daratumumab, bortezomib og dexamethason (Dvd) (n = 251) fik patienterne daratumumab 16 mg/kg (i.v.) hver uge i cyklus 1 til 3, hver 3. uge i cyklus 4 til 8 og hver 4. uge i cyklus ≥ 9. Dexamethason- og bortezomib behandlingsplaner var ens i begge arme. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression, død, uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke eller studiets afslutning. Patienterne blev stratificeret efter Revised International Staging System (R-ISS), tidligere eksponering for bortezomib og antallet af tidligere behandlingslinjer.

De vigtigste egnethedskriterier for studiet var en bekræftet diagnose af MM defineret ifølge International Myeloma Working Group (IMWG)-kriterier, tidligere behandling med mindst 1 tidligere MM-behandlingslinje og dokumenteret sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling. Patienterne blev udelukket, hvis de var intolerante over for bortezomib, refraktære over for bortezomib to gange om ugen, tidligere behandlet med BCMA-måltrettet behandlingslinje, havde eksisterende perifer neuropati eller neuropatiske smerter af ≥ grad 2 eller havde aktuell cornea-epitelys sygdom bortset fra mild punktformig keratopati.

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret af en blindet uafhængig bedømmelseskomité (IRC) baseret på IMWG-kriterierne for MM.

I alt 494 patienter blev evalueret for virkning i DREAMM-7. Demografi og karakteristika ved baseline var ens på tværs af begge arme, herunder: medianalder: 65 år (36 % i alderen 65-74 år og 14 % i alderen 75 år eller ældre); 55 % mænd, 45 % kvinder; 83 % hvide, 12 % asiater, 4 % sorte, <1 % blandet race; R-ISS stadium ved screening I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % høj cytogenetisk risiko, median antal af 1 forudgående behandlingslinje; 8 % med tilstedeværende ekstramedullær sygdom (EMD), og af dem, der modtog behandling (N = 488), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 (48 %), 1 (48 %) eller 2 (4 %). I BVd-armen modtog 90 % af patienterne tidligere behandling med proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 81 % af patienterne modtog tidligere behandling med immunmodulator (lenalidomid, thalidomid, pomalidomid) og 67 % af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). 9 % af patienterne var refraktære over for behandling med proteasomhæmmer, og 39 % af patienterne var refraktære over for behandling med immunmodulator. I Dvd-armen modtog 86 % af patienterne tidligere behandling med proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 86 % af patienterne modtog tidligere behandling med immunmodulator (lenalidomid, thalidomid, pomalidomid), og 69 %

af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). Ti procent af patienterne var refraktære over for behandling med proteasomhæmmer, og 41 % af patienterne var refraktære over for behandling med immunmodulator.

Patienter behandlet med belantamab mafodotin i kombination med bortezomib og dexamethason havde en statistisk signifikant forbedring i PFS, samlet overlevelse (OS) og minimal restsygdom (MRD)-negativitetsrate sammenlignet med daratumumab, bortezomib og dexamethason. Virkningsresultater på tidspunktet for den første interimanalyse (dataskæringspunkt 2. oktober 2023), med undtagelse af OS, hvor data præsenteres fra den anden interimanalyses dataskæringspunkt (7. oktober 2024), er vist i tabel 6 og figur 1 og 2.

Tabel 6: Virkningsresultater i DREAMM-7

	Belantamab mafodotin plus bortezomib og dexamethason (BVd)^a N = 243	Daratumumab plus bortezomib og dexamethason (DVd)^a N = 251
Primært endepunkt		
Progressionsfri overlevelse (PFS)^b		
Antal (%) patienter med hændelse	91 (37)	158 (63)
Median i måneder (95 % CI) ^c	36,6 (28,4; NR)	13,4 (11,1; 17,5)
Hazard ratio (95 % CI) ^d	0,41 (0,31; 0,53)	
p-værdi ^e	<0,00001	
Sekundære endepunkter		
Samlet overlevelse (OS)		
Antal (%) patienter med hændelse	68 (28)	103 (41)
Median i måneder (95 % CI) ^c	NR (NR; NR)	NR (41; NR)
Hazard ratio (95 % CI) ^d	0,58 (0,43; 0,79)	
p-værdi	0,00023	
Minimal restsygdom (MRD)-negativitetsrate^{b, f, g}		
Procent af patienter, (95 % CI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
p-værdi ^h	<0,00001	

CI = Konfidensinterval; NR = Ikke nået.

^a Virkningsdata er baseret på intent-to-treat-populationen (ITT).

^b Respons var baseret på IRC ifølge IMWG-kriterier.

^c Efter Brookmeyer og Crowley-metoden.

^d Baseret på stratificeret Cox-regressionsmodel.

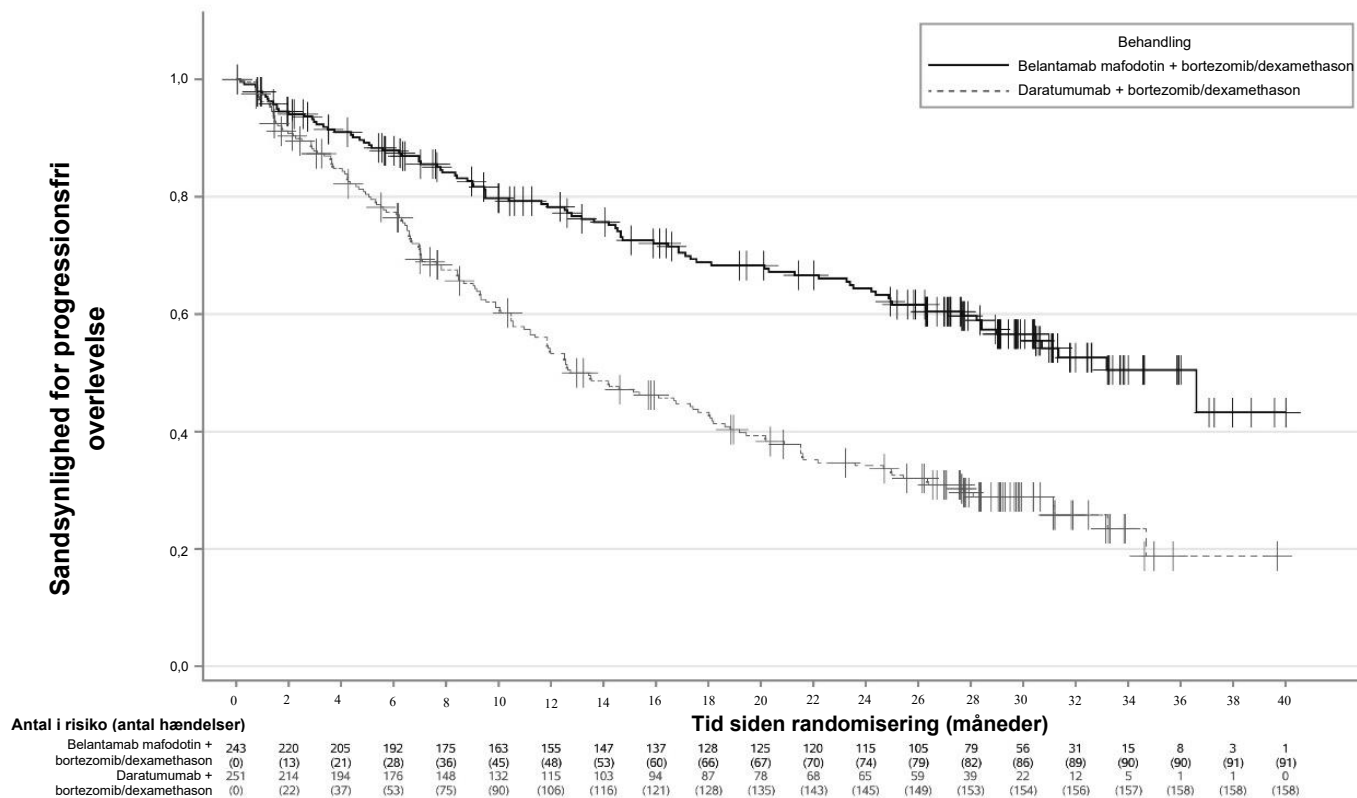
^e Ensided p-værdi baseret på stratificeret log-rank-test.

^f Ved patienter med komplet respons eller bedre.

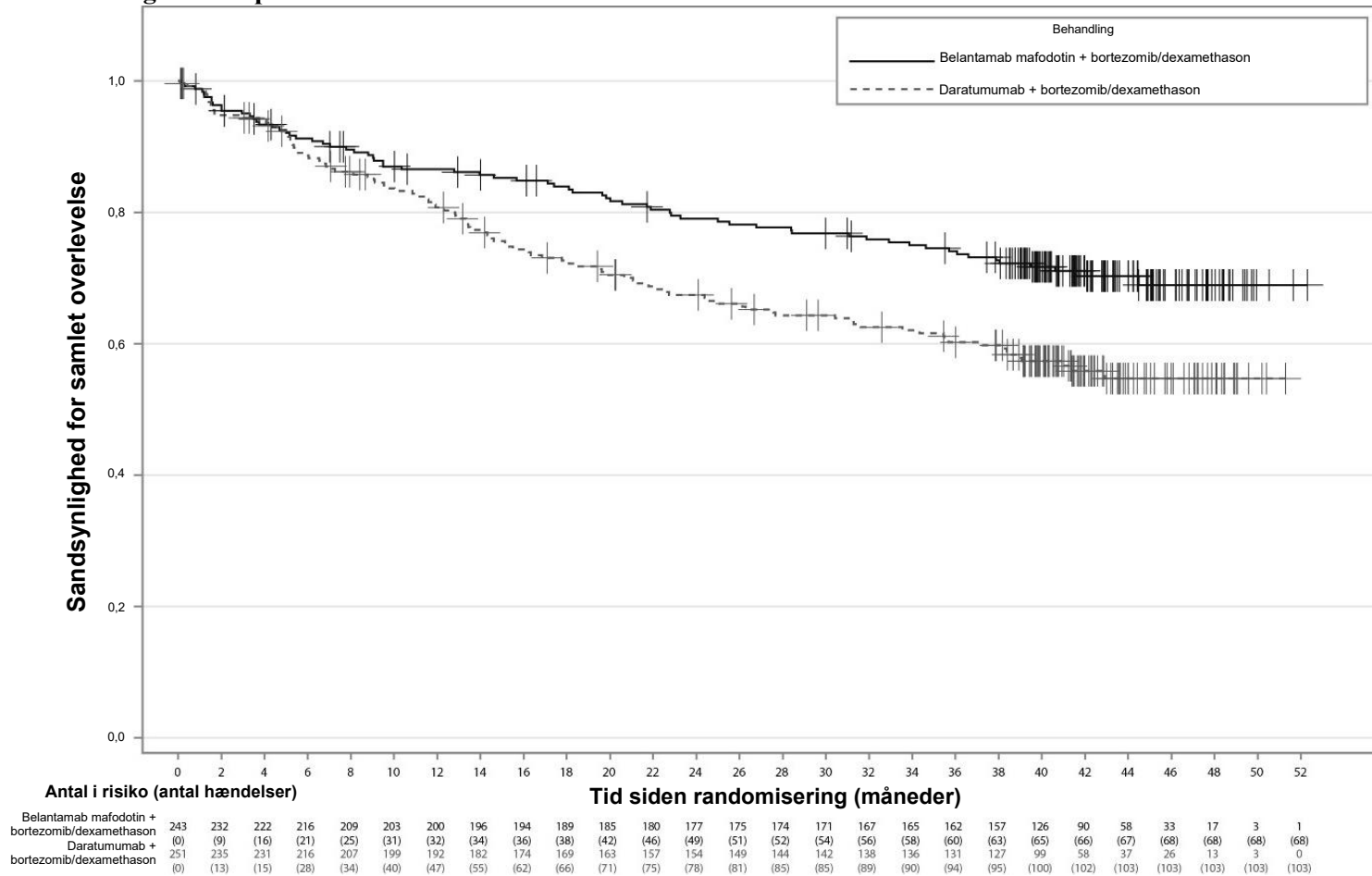
^g Vurderet efter Next Generation Sequencing (NGS) ved en tærskel på 10⁻⁵.

^h Tosidet p værdi baseret på stratificeret Cochran Mantel Haenszel test.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse ifølge IRC i DREAMM-7



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i DREAMM-7



DREAMM-8: belantamab mafodotin i kombination med pomalidomid og dexamethason

Belantamab mafodotins virkning og sikkerhed i kombination med pomalidomid og dexamethason (BPd) blev undersøgt i et randomiseret (1:1), åbent fase 3-multicenterstudie udført i patienter med myelomatose (MM), som havde fået tilbagefald efter behandling med mindst én tidligere behandlingslinje, herunder lenalidomid.

I BPd-armen (N = 155) fik patienterne belantamab mafodotin 2,5 mg/kg intravenøs infusion én gang på dag 1 i cyklus 1 (28-dages cyklus) efterfulgt af belantamab mafodotin 1,9 mg/kg intravenøs infusion hver 4. uge på dag 1 i cyklus 2 og fremefter (28-dages cyklus); pomalidomid 4 mg (oralt [PO]) administreret på dag 1 til 21; og dexamethason 40 mg PO på dag 1, 8, 15 og 22 i alle cyklusser (28-dages cyklusser). I armen med pomalidomid, bortezomib og dexamethason (PVd) (N = 147) blev pomalidomid 4 mg PO indgivet hver 3. uge på dag 1 til 14 i alle cyklusser (21-dages cyklusser); bortezomib 1,3 mg/m² blev administreret subkutant på dag 1, 4, 8 og 11 i cyklus 1 til 8 og på dag 1 og 8 i cyklus ≥ 9 (21-dages cyklusser). Dexamethason 20 mg PO blev indgivet på dagen for og dagen efter bortezomib. Dosisniveauet af dexamethason i hver arm blev reduceret til det halve hos patienter i alderen 75 år og ældre. Behandlingen i begge arme fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke, initiering af en anden anticancerbehandling eller afslutning af studiet/dødsfald. Patienterne blev stratificeret efter antallet af tidligere behandlingslinjer, tidligere eksponering for bortezomib, tidligere anti-CD38-behandling og status af International Staging System (ISS).

De vigtigste egnethedskriterier omfattede en bekræftet diagnose af myelomatose (MM) defineret ifølge IMWG-kriterier, tidligere behandling med mindst 1 tidligere MM-behandlingslinje, inklusive lenalidomid, og dokumenteret sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling. Patienter blev udelukket, hvis de tidligere havde modtaget behandling med eller var intolerante over for pomalidomid, tidligere behandlet med BCMA-måltrettet behandlingslinje, eller havde aktuell corneasygdom, bortset fra mild punktførmig keratopati.

De primære mål for virkningsresultater var PFS, som evalueret af en blindet IRC baseret på IMWG-kriterierne for MM.

I alt 302 patienter blev evalueret for virkning i DREAMM-8. Demografi og karakteristika ved baseline var ens på tværs af begge arme, herunder: medianalder: 67 år (43 % i alderen 65-74 år og 18 % i alderen 75 år eller ældre); 60 % mænd, 40 % kvinder; 86 % hvide, 12 % asiater, <1 % indfødte hawaiianere eller andre stillehavsøboere, <1 % blandet race; ISS-stadie ved screening I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % høj cytogenetisk risiko, mediantal på 1 forudgående behandlingslinje; 10 % med EMD til stede; og af dem, der modtog behandling (N = 295), ECOG PS 0 (55 %), 1 (42 %) eller 2 (3 %). I BPd-armen modtog 100 % af patienterne tidligere behandling med immunmodulator (lenalidomid, thalidomid), 90 % af patienterne modtog tidligere behandling med proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 25 % af patienterne fik tidligere anti-CD38-behandling (daratumumab, isatuximab), og 64 % af patienterne havde tidligere fået ASCT. 82 % af patienterne var refraktære over for behandling med immunmodulator, 26 % af patienterne var refraktære over for behandling med proteasomhæmmer, og 23 % af patienterne var refraktære over for anti-CD38-behandling. I PVd-armen modtog 100 % af patienterne tidligere behandling med immunmodulator (lenalidomid, thalidomid), 93 % af patienterne modtog tidligere behandling med proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 29 % af patienterne fik tidligere anti-CD38-behandling (daratumumab, isatuximab, anti-CD38), og 56 % af patienterne havde tidligere fået ASCT. 76 % af patienterne var refraktære over for behandling med immunmodulator, 24 % af patienterne var refraktære over for behandling med proteasomhæmmer, og 24 % af patienterne var refraktære over for anti-CD38-behandling.

Patienter, behandlet med belantamab mafodotin i kombination med pomalidomid og dexamethason, havde en statistisk signifikant forbedring af PFS i den samlede population, sammenlignet med pomalidomid, bortezomib og dexamethason. Virkningsresultater på tidspunktet for den første interimanalyse (dataskæringspunkt 29. januar 2024) er vist i tabel 7 og figur 3 og 4.

Tabel 7: Virkningsresultater i DREAMM-8

	Belantamab mafoditin plus pomalidomid og dexamethason (BPd)^a N = 155	Pomalidomid plus bortezomib og dexamethason (PVd)^a N = 147
Primært endepunkt		
Progressionsfri overlevelse (PFS)^b		
Antal (%) patienter med hændelse	62 (40)	80 (54)
Median i måneder (95 % CI) ^{c, d, e}	NR (20,6; NR)	12,7 (9,1; 18,5)
Hazard ratio (95 % CI) ^f	0,52 (0,37; 0,73)	
p-værdi ^g	<0,001	
Sekundære endepunkter^h		
Samlet overlevelse (OS)		
Antal (%) patienter med hændelse	49 (32)	56 (38)
Median i måneder (95 % CI) ^c	NR (33; NR)	NR (25,2; NR)
Hazard ratio (95 % CI) ^f	0,77 (0,53; 1,14)	
Minimal restsygdom (MRD)-negativitetsrate^{b, i, j}		
Procent af patienter (95 % CI)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

CI = Konfidensinterval; NR = Ikke nået.

^a Virkningsdata er baseret på intent-to-treat (ITT)-populationen.

^b Respons var baseret på IRC ifølge IMWG-kriterier.

^c Efter Brookmeyer og Crowley-metoden.

^d Median opfølgning på 21,8 måneder.

^e På tidspunktet for dataskæringspunktet (29. jan. 2024).

^f Baseret på stratificeret Cox-regressionsmodel.

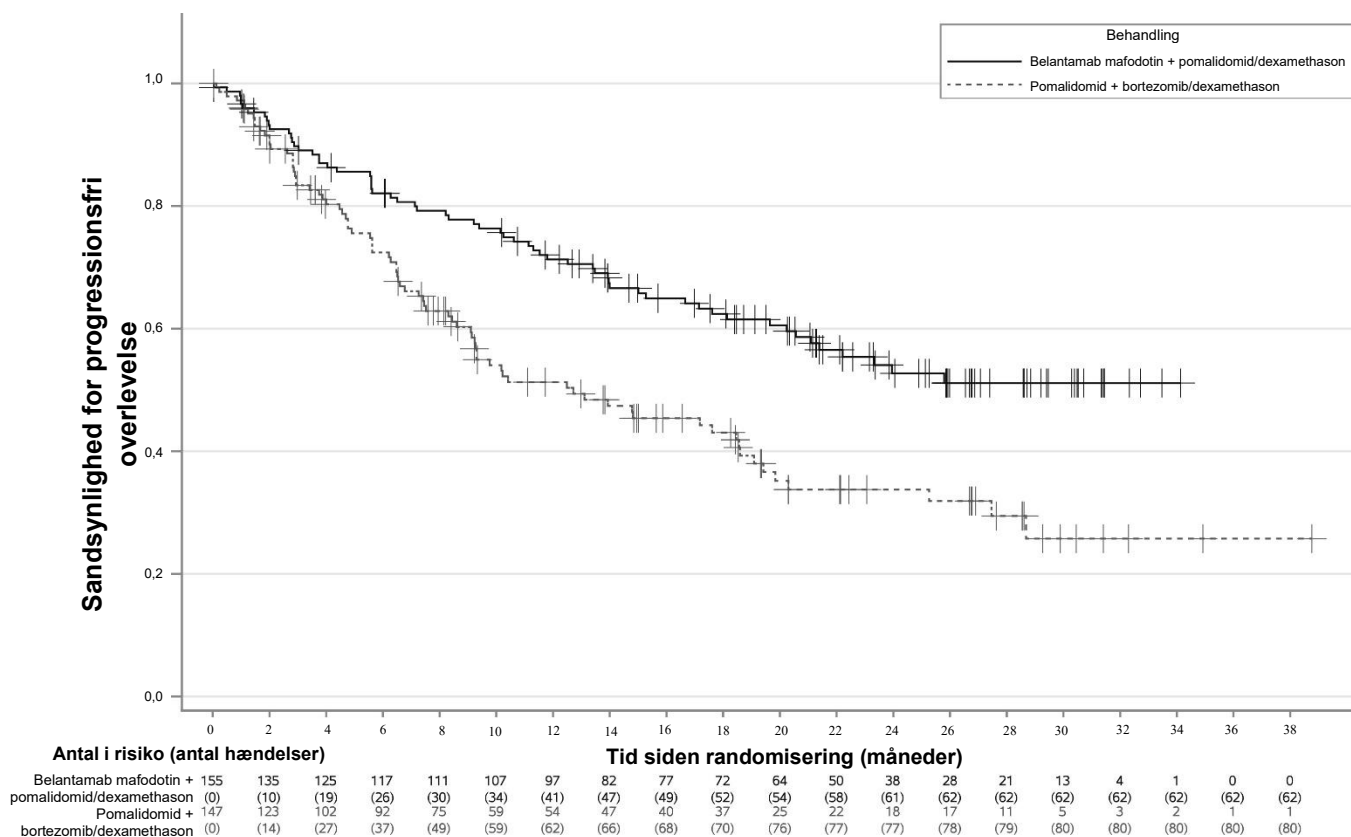
^g Ensided p-værdi baseret på stratificeret log-rank-test.

^h Resultaterne har ikke nået statistisk signifikans.

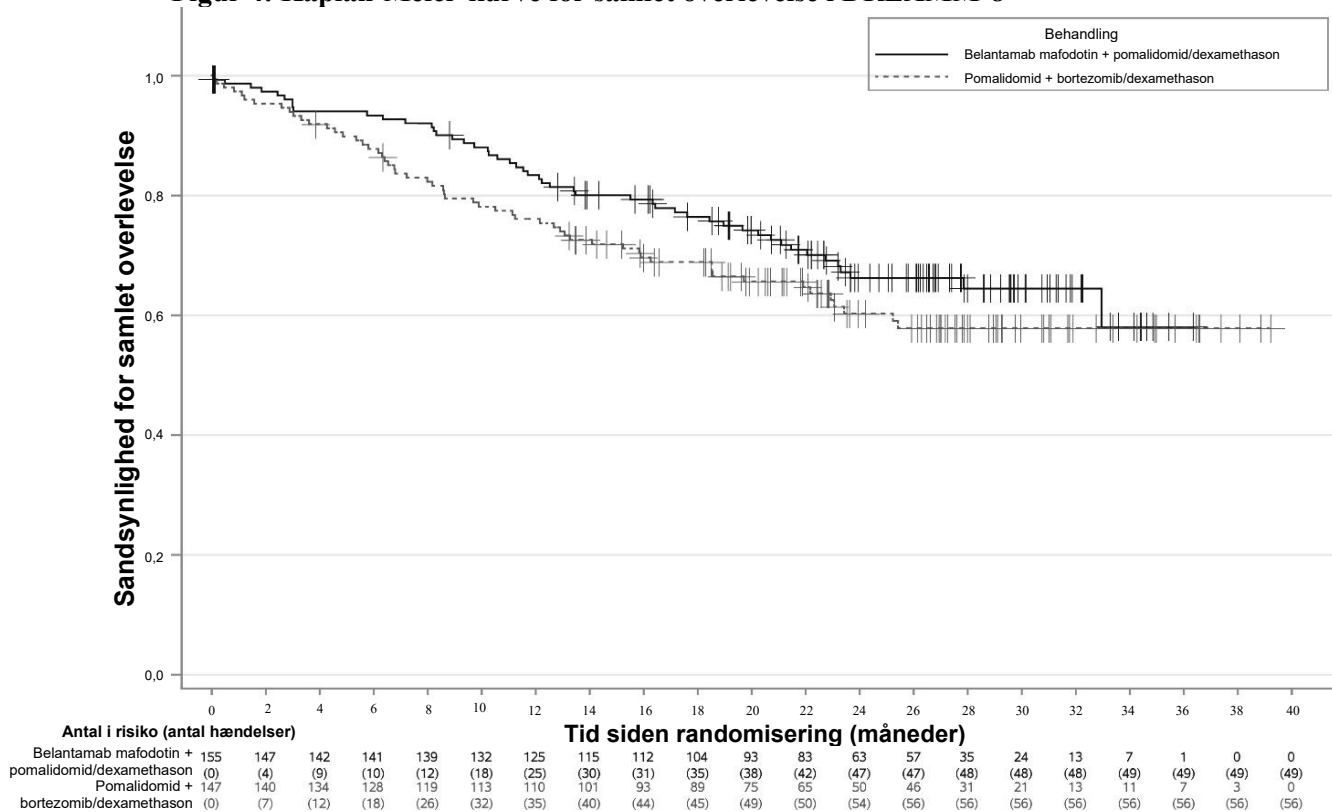
ⁱ Ved patienter med komplet respons eller bedre.

^j Vurderet ifølge NGS ved tærskelværdien 10⁻⁵.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse ifølge IRC i DREAMM-8



Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i DREAMM-8



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).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Maksimal koncentration for belantamab mafodotin ADC forekom ved eller kort efter afslutningen af infusionen, mens cys-mcMMAF-koncentrationerne toppede ~24 timer efter dosering.

Tabel 8 beskriver farmakokinetikken af belantamab mafodotin for doser på 2,5 mg/kg i cyklus 1 dag 1 i slutningen af det første 3-ugers interval.

Tabel 8: Belantamab mafodotins farmakokinetik ved afslutningen af det første 3-ugers interval^a

	AUC ^b	C _{avg21}	C _{max}	C _{tau}
ADC (%)	3.950 µg •t/ml (30,6)	7,83 µg /ml (30,6)	43,7 µg /ml (22,1)	2,03 µg /ml (62,5)
cys-mcMMAF (%)	94,2 ng•t/ml (42,3)	0,243 ng/ml (42,4)	0,976 ng/ml (45,3)	–

ADC = antistof-lægemiddel-konjugat; AUC = Areal under kurven; C_{avg21} = belantamab mafodotin gennemsnitlig koncentration over 21 dage; C_{max} = maksimal plasmakoncentration; C_{tau} = koncentration ved afslutningen af et doseringsinterval.

^a Data præsenteret som geometrisk middelværdi (%CV), baseret på populations-PK-modeller.

^b AUC for ADC er AUC_(0-21dage) og AUC_(0-7dage) for cys-mcMMAF.

Akkumulering af belantamab mafodotin (ADC) var minimal til moderat (ratioen fra cyklus 3 til cyklus 1 var 1,13 for C_{max} og 1,58 for AUC), og akkumulering af cys-mcMMAF var ubetydelig, som observeret i kliniske studier med et doseringsregime med dosering hver 3. uge.

Fordeling

In vitro udviste cys-mcMMAF lav proteinbinding (70 % ubundet ved en koncentration på 5 ng/ml) i humant plasma på en koncentrationsafhængig måde.

Baseret på populations-PK-analysen var den geometriske middelværdi (geometrisk CV%) for steady-state fordelingsvolumen af belantamab mafodotin 10,8 l (22 %).

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 ikke er en hæmmer, en induktor eller et sensitivt substrat af cytochrom P450-enzymet, men er et substrat af organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3, multidrug resistensassocieret protein (MRP)1, MRP2, MRP3, galdesalteksportpumpe (BSEP) og et muligt substrat af P-glykoprotein (P-gp). Klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med hæmmere eller induktorer af disse enzymer og transportører forventes ikke.

Elimination

Baseret på populations-PK-analysen fra patienter behandlet med belantamab mafodotin som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler, var den geometriske middelværdi (geometrisk CV %) for belantamab mafodotin (ADC) initial systemisk clearance (CL) 0,901 l/dag (40 %), og eliminationshalveringstiden var 13 dage (26 %). Efter behandling var steady-state CL 0,605 l/dag (43 %) eller ca. 33 % lavere end initial systemisk CL med en eliminationshalveringstid på 17 dage (31 %).

Fraktionen af intakt cys-mcMMAF udskilt i urinen var ikke væsentlig (ca. 18 % af dosis) efter cyklus 1-dosis, uden tegn på andre MMAF-relaterede metabolitter.

Linearitet/non-linearitet

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

Særlige populationer

Aldre

Baseret på en population af patienter i alderen 32 til 89 år, var alder ikke en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiske analyser.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder svær nedsat nyrefunktion (eGFR 15-29 ml/min, N = 8) eller nyresygdom i slutstadiet (eGFR < 15 ml/min) med dialyse (N = 8) eller uden dialyse (N = 5), var belantamab mafodotin C_{\max} og $AUC_{(0-\tau)}$ inden for cirka 20 % af værdierne, der blev observeret hos patienter med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion (eGFR \geq 60 ml/min, N = 8). For cys-mcMMAF var ændringerne i C_{\max} og $AUC_{(0-168h)}$ mere variable (indenfor cirka 2 gange). Samlet set har nedsat nyrefunktion ikke en klinisk meningsfuld indvirkning på belantamab mafodotin eller cys-mcMMAF farmakokinetik.

Nyrefunktion (eGFR 12-150 ml/min) var ikke en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiske analyser, der omfattede patienter med normal nyrefunktion, let (eGFR 60-89 ml/min), moderat (eGFR 30-59 ml/min) eller alvorligt nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min, der ikke kræver dialyse).

Belantamab mafodotin forventes ikke at blive elimineret via dialyse på grund af dets molekylære størrelse. Mens fri cys-mcMMAF kan elimineres via dialyse, er den systemiske eksponering for cys-mcMMAF meget lav og har ikke vist sig at være forbundet med virkning eller sikkerhed baseret på eksponering-respons-analyse.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier med patienter med nedsat leverfunktion. Leverfunktion i henhold til klassificeringen af National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group var ikke en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiske analyser, der omfattede patienter med normal leverfunktion, let (total bilirubin >ULN til $\leq 1,5 \times$ ULN og enhver ASAT eller total bilirubin \leq ULN med AST >ULN) eller moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin >1,5 x ULN til $\leq 3 \times$ ULN og enhver ASAT). Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion (N = 5), og der er ingen tilgængelige data for svær nedsat leverfunktion (N = 1, total bilirubin > 3 x ULN og enhver ASAT) i de populationsfarmakokinetiske analyser.

Kropsvægt

Kropsvægt (37 til 170 kg) var en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiske analyser, men denne virkning blev justeret med det vægt-proportionale doseringsregime (se pkt. 4.2).

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

Der blev observeret enkeltcellenekrose i cornea-epitelet og/eller øget mitose af cornea-epitelceller hos rotter og kaniner. Inflammation af cornea-stroma korreleret med superficiel uklarhed og vaskularisering blev observeret 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 et *in vitro*-mikronukleus-screeningsassay 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.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført dyrestudier 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 kimceller hos kvinder.

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

Natriumcitratdihydrat
Citronsyremonohydrat (E330)
Trehalosedihydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E433)

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, lad den nå 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

Blenrep 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type 1-hætteglas af glas på 6 ml indeholdende 70 mg pulver forseglet med brombutylgummiprop og aluminiumforsegling med et aftageligt plastiklåg.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

Blenrep 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type 1-hætteglas af glas på 6 ml indeholdende 100 mg pulver forseglet med brombutylgummiprop og aluminiumforsegling med et aftageligt plastiklåg.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der skal udvises forsigtighed under håndtering og klargøring af Blenrep. Følg procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancerlægemidler.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

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

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

Rekonstitution

1. Tag hætteglasset/hætteglassene med Blenrep ud af køleskabet, og lad det/dem stå i ca. 10 minutter, så de får stuetemperatur.
2. Rekonstituér hvert 70 mg hætteglas med 1,4 ml vand til injektionsvæsker, så der opnås en koncentration på 50 mg/ml. Sving forsigtigt hætteglasset for at fremme opløsning. Må ikke omrystes.

Rekonstituér hvert 100 mg 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. Inspicér den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal være en klar til opaliserende, farveløs til gul til brun væske. Kassér den rekonstituerede opløsning, hvis der observeres fremmede partikler, som ikke er halvgennemsigtige til hvide proteinholdige partikler.

Fortynding

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, lad den nå stuetemperatur før administration. Den fortyndede opløsning kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inklusive infusionstid).

Administration

1. Administrer udelukkende den fortyndede opløsning via intravenøs infusion over cirka 30 minutter ved anvendelse af et infusionssæt af polyvinylchlorid eller polyolefin. I tilfælde af, hvor administrationstiden kan forlænges ud over 30 minutter, må den tilladte 6-timers samlede brugstid ikke overskrides, herunder både klargøring og administration af dosis.
2. Det er ikke nødvendigt at filtrere den fortyndede opløsning. Hvis den fortyndede opløsning imidlertid filtreres, anbefales et polyethersulfon (PES)-baseret filter på 0,2 µm eller 0,22 µm.

Bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Blenrep 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/25/1948/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://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**

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

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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 <https://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

Før lanceringen af Blenrep skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) i hvert medlemsland, aftale indholdet og formatet af uddannelsesmaterialerne, herunder

kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet med den nationale kompetente myndighed.

I hvert medlemsland, hvor Blenrep markedsføres, skal MAH sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere eller administrere Blenrep, og patienter, der modtager Blenrep, har adgang til/bliver forsynet med følgende uddannelsesmaterialer, som skal distribueres i overensstemmelse med de distributionsveje, der er aftalt med den nationale kompetente myndighed:

- Uddannelsesmaterialer til sundhedspersoner
- Uddannelsesmaterialer til patienter
- Patientkort

Uddannelsesmaterialerne til sundhedspersoner indeholder følgende hovedbudskaber:

- Detaljeret information om de okulære virkninger af belantamab mafodotin, inklusive korrekt gradinddeling.
- Beskrivelse af nødvendige øjenundersøgelser før hver af de første 4 doser af belantamab mafodotin, og som klinisk indikeret derefter, for patienter der modtager belantamab mafodotin:
 - Spaltelampeundersøgelse for at give detaljeret information om virkningen af belantamab mafodotin på øjet, inklusive korneal undersøgelse, fund som overfladisk punktata keratopati, mikrocyst-lignende epitelændringer og uklarhed, med eller uden ændringer i synsstyrke.
 - Måling af bedst korrigeret synsstyrke for at give et mål for, hvordan fund fra en kornealundersøgelse påvirker synsstyrken.
- Hovedbudskaber til formidling under patientrådgivning:
 - Rådgiv patienter om, at okulære bivirkninger kan forekomme under behandlingen.
 - Patienter bør rådes til at anvende konserveringsfri kunstige tårer mindst 4 gange om dagen under behandlingen.
 - Patienter bør undgå at bruge kontaktlinser, indtil behandlingen er afsluttet.
 - Patienter bør konsultere deres hæmatolog/onkolog, hvis okulære bivirkninger opstår.

Uddannelsesmaterialerne til patienterne indeholder følgende hovedbudskaber:

- Beskrivelse af rapporterede øjenproblemer, der kan forekomme under behandlingen med belantamab mafodotin.
- Øjenundersøgelser bør udføres før hver af de første 4 doser af belantamab mafodotin, og som klinisk indikeret derefter.
- Basisoplysninger om øjets anatomi og fysiologi, og en beskrivelse af øjenundersøgelser.
- Patienter, der oplever øjenrelaterede problemer, kan have brug for en dosisjustering af deres behandling med belantamab mafodotin, hvilket betyder enten at reducere dosis eller ændre tiden mellem doserne. Din læge kan også bede dig om at se en øjenlæge.
- Fortæl din hæmatolog/onkolog om enhver oplevelse af syns- eller øjenproblemer.
- Hvis du oplever ændringer i dit syn, mens du er i behandling med belantamab mafodotin, skal du kontakte din hæmatolog/onkolog.
- Din læge vil bede dig om at bruge øjendråber kaldet ”konserveringsfri kunstige tårer” under behandlingen. Brug dem som anvist.
- Skemaer for øjendråber og aftaler.

Patientkortet indeholder følgende hovedbudskaber:

- Angiver, at patienten er i behandling med belantamab mafodotin, som er kendt for at forårsage alvorlige okulære bivirkninger (inklusive keratopati), og indeholder kontaktinformation om den ordinerende hæmatolog/onkolog samt øjenlæge.
- Forevises lægen under regelmæssige opfølgingsbesøg.
- Patienter skal forevise patientkortet på apoteket for, som anvist, at finde konserveringsfri kunstige tårer til brug.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BLNREP 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
belantamab mafodotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 70 mg belantamab mafodotin (50 mg/ml efter rekonstitution).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80. Se indlægssedlen for yderligere information.

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

Cytotoksisk: 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland, D24 YK11

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1948/001

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

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BLENREP 70 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

70 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BLNREP 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: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80. Se indlægssedlen for yderligere information.

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

Cytotoksisk: 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland, D24 YK11

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1948/002

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

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

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

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Blenrep 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning **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 begynder at få 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. Det er brugt i kombination med andre kræftlægemidler for at behandle voksne, der har en knoglemarvskræft kaldet myelomatose.

Belantamab mafodotin indeholder et *monoklonalt antistof* forbundet med et cytotoxisk stof (en type kræftlægemiddel). Det monoklonale antistof er et protein, der er designet til at finde kræftcellerne med myelomatose i din krop og binde sig til dem. Når først det er bundet til kræftcellerne, frigives det cytotoxiske stof og dræber kræftcellerne.

Du vil få Blenrep sammen med andre kræftlægemidler, der bruges til at behandle myelomatose:

- bortezomib og dexamethason, eller
- pomalidomid og dexamethason.

Det er vigtigt, at du læser indlægssedlerne for de andre lægemidler. Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide om disse lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Blenrep

Du må ikke få Blenrep:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Blenrep, hvis du har:

Problemer med øjnene

Dette lægemiddel kan forårsage ændringer i øjets overflade, som kan resultere i ændringer i synet, sløret syn og tørre øjne.

Du skal have en øjenundersøgelse hos en øjenlæge før hver af de første 4 doser af dette lægemiddel. Din læge kan bestille flere øjenundersøgelser til dig, mens du er i behandlingen med Blenrep. Selvom dit syn virker fint, er det vigtigt, at du får tjekket dine øjne under behandlingen med dette lægemiddel, da nogle ændringer kan ske uden symptomer, og måske kun kan ses ved en øjenundersøgelse.

- ➔ **Du må ikke bruge kontaktlinser**, mens du er i behandling, medmindre du bliver bedt om det af øjenlægen.

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 anvende dem som anvist.

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker ændringer i dit syn. Lægen kan reducere dosis eller ændre intervallet mellem doserne. Lægen kan også bede dig om at gå til øjenlægen.

- ➔ **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
- blødning i længere tid end normalt efter en blodprøve eller ved sår på huden
- blødning fra næsen eller tandkødet, 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 sikre, at dit niveau af blodplader er normalt.

- ➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du udvikler unormal blødning eller blå mærker eller andre symptomer, der bekymrer dig.

Infusionsrelaterede reaktioner

Du vil få Blenrep via drop (*infusion*) i en blodåre. Nogle personer, som får infusioner, udvikler *infusionsrelaterede reaktioner*. Disse reaktioner kan forekomme under infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen. I sjældne tilfælde kan du få en alvorlig allergisk reaktion, som kan omfatte hævet ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, synke- eller vejrtrækningsbesvær eller kløende udslæt (*nældefeber*).

- ➔ For flere tegn på en infusionsrelateret reaktion, se punkt 4.
- ➔ **Søg straks lægehjælp**, hvis du tror du har en allergisk reaktion.

Hvis du tidligere har haft en reaktion i forbindelse med en infusion af dette lægemiddel eller noget andet lægemiddel:

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

Lungebetændelse

Alvorlig og livstruende lungebetændelse (*pneumonitis*) er forekommet hos nogle personer, der har fået Blenrep.

Mulige symptomer på lungebetændelse omfatter:

- åndenød
- brystmerter

- nyopstået eller forværret hoste

Hvis du har symptomer på lungebetændelse, kan din lægen beslutte at udsætte eller stoppe behandlingen med Blenrep.

- ➔ **Fortæl lægen**, hvis du udvikler problemer med lungerne eller vejrtrækningsrelaterede symptomer, som bekymrer dig.

Hvis du har eller tidligere har haft en hepatitis B-infektion

Tal med lægen, hvis du måske har eller tidligere har haft en hepatitis B-infektion. Dette lægemiddel kan forårsage en reaktivering af infektionen. Lægen kan undersøge dig for tegn på infektion før og under behandlingen.

- ➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du bemærker nogle af følgende tegn eller symptomer: forværret træthed, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene og mørk urin. Hvis du har symptomer på hepatitis B-infektion, kan din læge beslutte at udsætte eller stoppe behandlingen med Blenrep.

Børn og unge

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

Brug af andre lægemidler sammen med Blenrep

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

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Det vides ikke, om Blenrep påvirker et ufødt barn. Brug af dette lægemiddel under graviditet frarådes.

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

- ➔ **Fortæl det altid til lægen**, før du får dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid:

- Lægen vil bede dig tage en graviditetstest, før du starter behandlingen med Blenrep.
- Du skal bruge sikker **prævention** (*kontraception*) under behandlingen og i 4 måneder efter din sidste dosis Blenrep.

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

- Du skal bruge sikker **prævention** (*kontraception*) under behandlingen og i 6 måneder efter din sidste dosis Blenrep.

Amning

Det vides ikke, om Blenrep går over i modermælken. Du må ikke amme under behandlingen og i 3 måneder efter din sidste dosis af dette lægemiddel.

Tal med lægen, hvis du ammer eller har planer om at amme.

Frugtbarhed

Fertilitetsrådgivning er anbefalet for mænd og kvinder, der skal behandles med dette lægemiddel, og som ønsker at få børn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Blenrep kan give problemer med synet, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller 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 polysorbat og natrium

Dette lægemiddel indeholder henholdsvis 0,28 mg polysorbat 80 (E433) pr. 70 mg hætteglas og 0,4 mg polysorbat 80 (E433) pr. 100 mg hætteglas, hvilket svarer til 0,2 mg/ml pr. hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

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

3. Sådan får du Blenrep

Lægen bestemmer den korrekte dosis Blenrep. Dosis er beregnet ud fra din kropsvægt.

Blenrep gives sammen med andre kræftlægemidler, der bruges til at behandle myelomatose.

- Når det gives sammen med bortezomib og dexamethason, er den anbefalede start dosis Blenrep 2,5 mg pr. kilogram af din kropsvægt hver 3. uge.
- Når det gives sammen med pomalidomid og dexamethason, er den anbefalede start dosis af Blenrep 2,5 mg pr. kilogram af din kropsvægt til den første dosis, og derefter 1,9 mg per kilogram af din kropsvægt, hver 4 uge.

Lægen eller sygeplejersken giver dig dette lægemiddel som et drop (*infusion*) i en blodåre i 30 minutter.

Lægen aftaler med dig, hvor mange behandlinger, du har behov for. Behandlingen vil fortsætte indtil din sygdom forværres, eller du udvikler uacceptable bivirkninger. Lægen vil drøfte varigheden af behandlingen med dig.

Før din infusion skal du tage smørende og fugtende øjendråber (*kunstige tårer uden konserveringsmidler*). Du skal fortsætte med at bruge øjendråberne mindst 4 gange om dagen, mens du er i behandling med Blenrep.

- ➔ **Læs oplysningerne** under "Problemer med øjnene" i punkt 2 i denne indlægsseddel.

Hvis du har fået mere Blenrep end du skulle

Lægen eller sygeplejersken vil give dig dette lægemiddel. I det usandsynlige tilfælde, at du får for meget (en overdosis), vil lægen kontrollere dig for bivirkninger.

Hvis en dosis Blenrep er blevet glemt

For at være sikker på, at din behandling virker, er det meget vigtigt, at du møder op til alle dine aftaler. 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.

Alvorlige bivirkninger

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Søg straks lægehjælp, hvis du oplever følgende alvorlige bivirkninger:

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

- COVID-19. Symptomerne kan være:
 - feber
 - kuldegysninger
 - hoste
 - ondt i halsen
 - tilstoppet eller løbende næse
 - nyt tab af smags- eller lugtesans.
- infektion i lungerne (*lungebetændelse*). Symptomerne kan være:
 - åndenød
 - brystmerter
 - ny eller forværret hoste
- unormale blå mærker og blødning, som skyldes et lavt antal af en type blodlegemer, der kaldes blodplader, som hjælper med at få blodet til at størkne (*trombocytopeni*)
➔ **Læs oplysningerne** under "Unormale blå mærker og blødning" i punkt 2 i denne indlægseddél.
- lavt antal af hvide blodlegemer (*neutropeni*), der kan øge risikoen for infektioner. Symptomerne kan være:
 - feber
 - kuldegysninger
 - træthedsfølelse
- feber (*pyrexia*). Symptomerne kan være:
 - kuldegysninger
 - rødme.

Almindelig: kan forekomme hos 1 ud af 10 personer

- COVID-19 lungebetændelse (*pneumoni*). Symptomerne kan være:
 - åndenød eller vejrtrækningsbesvær
 - hoste
 - brystmerter
 - feber
 - ekstrem træthed (*fatigue*)
 - forvirring
- Infusionsrelaterede reaktioner
Nogle personer kan få allergi-lignende reaktioner, når de får en infusion. Disse reaktioner opstår normalt inden for minutter eller timer, men kan forekomme op til 24 timer efter behandlingen. Symptomerne kan være:
 - rødme
 - kuldegysninger
 - feber
 - vejrtrækningsbesvær
 - hurtigt hjerteslag
 - blodtryksfald.➔ **Få straks lægehjælp**, hvis du tror, at du har fået en sådan reaktion.

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

- Lidelse i blodkarrene i leveren (*porto-sinusoidal vaskulær lidelse*). Dette kan føre til:
 - unormale blodprøver for leveren og langsigtede problemer, såsom øget tryk i blodkarrene i maven (*portal hypertension*)
 - hævelse af blodkar (*varicer*) i det rør, der fører fra munden til maven (*spiserøret*)
 - eller en ophobning af væske i maven, som kan forårsage mavesmerter, vægtøgning eller hævelse af maven (*ascites*).

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Blenrep, når det gives sammen med bortezomib og dexamethason, og Blenrep, når det gives sammen med pomalidomid og dexamethason. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

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

- problemer med øjnene, herunder:
 - sløret syn
 - forandringer i øjets overflade
 - tørre øjne
 - følsomhed over for lys (*fotofobi*)
 - en følelse af at have noget i øjet (en fornemmelse af fremmedlegemer i øjnene)
 - øjenirritation
 - øjensmerter
 - nedsat syn
 - sløret syn (*grå stær*).
- ➔ **Læs oplysningerne** under "Problemer med øjnene" i punkt 2 i denne indlægsseddel.
- forkølelse eller forkøleliseslignende symptomer som hoste, løbende næse eller ondt i halsen (*øvre luftvejsinfektion*).
- lavt antal røde blodlegemer, som fører ilt rundt i blodet (*blodmangel (anæmi)*), hvilket medfører afkræftelse og udmattelse.
- lavt antal hvide blodlegemer i blodet, som hjælper med at bekæmpe infektioner (*lymfopeni*)
- problemer med at falde i søvn og holde sig vågen, og dårlig søvnkvalitet (*søvnbesvær*)
- nerveskader (*neuropati*)
- hoste
- diarré
- kvalme
- forstoppelse
- unormale blodprøver, der tyder på leverproblemer (*alaninaminotransferase, aspartataminotransferase og gammaglutamyltransferase*)
- ledsmerte
- rygsmerter
- træthedsfornemmelse (*udmattelse*).

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

- andre problemer med øjnene, herunder:
 - øget tåreproduktion (*tåredannelse*)
 - dobbeltsyn (*diplopi*)
 - kløende øjne (*øjenpruritus*)
 - ubehag i øjnene
 - øjensår, muligvis med infektion (*hornhindesår*)
 - problemer med synet.
- infektion i de dele af kroppen, der opsamler og udskiller urin (*urinvejsinfektion*)
- betændelse i lungernes luftveje (*bronkitis*)
- lavt antal af hvide blodlegemer, som hjælper med at bekæmpe infektioner (*leukopeni*)
- lavt antal af hvide blodlegemer med feber (*febril neutropeni*)
- lavt antal af antistoffer kaldet 'immunglobuliner' i blodet, som hjælper med at bekæmpe infektioner (*hypogammaglobulinæmi*)
- nedsat appetit
- besvær med at trække vejret (*dyspnø*)
- opkastning
- udslæt
- unormale niveauer af kreatinfosfokinase i blodet
- skummende, skumagtig eller boblende urin, hvilket indikerer et højt niveau af protein i din urin

(*albuminuri*)

- svaghed (*asteni*).

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

- tilbagevenden af hepatitis B-infektion, når du tidligere har haft hepatitis B
 - ➔ **Læs informationen** under "Hvis du har eller tidligere har haft en hepatitis B-infektion" i punkt 2 i denne indlægsseddel.
- åndenød, brystmerter og hoste på grund af betændelse i lungerne (*pneumonitis*)
 - ➔ **Læs oplysningerne** under "Lungebetændelse" i punkt 2 i denne indlægsseddel.

Andre bivirkninger, der er blevet rapporteret (hyppigheden ikke kendt):

- nedsat følsomhed (*hypoæstesi*) af hornhinden (det gennemsigtige lag på øjets overflade, der dækker pupillen og regnbuehinden)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. herunder bivirkninger, som ikke er nævnt 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

Lægen, apoteket eller sygeplejersken er ansvarlig for at opbevare dette lægemiddel og for korrekt bortskaffelse af lægemiddelrester. Den efterfølgende information er for sundhedspersoner.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

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 fryses.

Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) inden administration i op til 24 timer. Må ikke fryses. Hvis den har været i køleskabet, skal den rekonstituerede opløsning have tid til at nå stuetemperatur inden administration. Den rekonstituerede opløsning til infusion kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i højst 6 timer.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Blenrep indeholder:

Aktivt stof: belantamab mafodotin. Et hætteglas med pulver indeholder henholdsvis enten 70 mg eller 100 mg belantamab mafodotin. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 50 mg belantamab mafodotin pr. ml.

Øvrige indholdsstoffer: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat (E330), trehalosedihydrat, dinatriumedetat og polysorbat 80 (E433) (se punkt 2 "Blenrep indeholder polysorbat og natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Blenrep 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat) og **Blenrep** 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat), præsenteres som et hvidt til gult pulver i et hætteglas af glas med en gummiprop og en aftagelig plasthætte. Hver karton indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

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 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
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services 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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er til kun til sundhedspersoner:

Trinvisse instruktioner til anvendelse og håndtering, rekonstitution og administration

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

Der skal udvises forsigtighed under håndtering og klargøring af Blenrep. Følg procedureerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancerlægemidler.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

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

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

Rekonstitution

1. Tag hætteglasset/hætteglassene med Blenrep ud af køleskabet, og lad det/dem stå i ca. 10 minutter, så de får stuetemperatur.
2. Rekonstruér hvert **70 mg** hætteglas med **1,4 ml** sterilt vand til injektionsvæsker, så der opnås en koncentration på 50 mg/ml. Sving forsigtigt hætteglasset for at fremme opløsning. Må ikke omrystes.

Rekonstruér hvert **100 mg** hætteglas med **2 ml** sterilt vand til injektionsvæsker, så der opnås en koncentration på 50 mg/ml. Sving forsigtigt hætteglasset for at fremme opløsning. Må ikke omrystes.

3. Inspicér 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, lad den nå stuetemperatur før administration. Den fortyndede opløsning kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inklusive infusionstid).

Instruktioner til administration

1. Administrer udelukkende den fortyndede opløsning via intravenøs infusion over cirka 30 minutter ved anvendelse af et infusions sæt af polyvinylchlorid eller polyolefin. I tilfælde af, hvor administrationstiden kan forlænges ud over 30 minutter, må den tilladte 6-timers samlede brugstid ikke overskrides, herunder både klargøring og administration af dosis.
2. Det er ikke nødvendigt at filtrere den fortyndede opløsning. Hvis den fortyndede opløsning imidlertid filtreres, anbefales et polyethersulfon (PES)-baseret filter på 0,2 µm eller 0,22 µm.

Bortskaffelse

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