

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BLNREP 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiokuiva-ainepullo sisältää 100 mg belantamabimafodotiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos sisältää 50 mg belantamabimafodotiinia millilitrassa.

Belantamabimafodotiini on vasta-aine-lääke -konjugaatti, joka sisältää belantamabia. Belantamabi on B-solujen maturaatioantigeenille (BCMA) spesifinen, afukosyloitu, humanisoitu monoklonaalinen IgG1κ-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkäsolutinijassa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja joka on konjugoitu maleimidokaproyylimonometyyliauristiini F:ään (mcMMAF).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Kylmäkuivattu, valkoinen tai keltainen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

BLNREP on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään neljää hoitomuotoa ja joiden sairaus on hoitoresistentti ainakin yhdelle proteasomin estäjälle, yhdelle immunomodulaattorille ja anti-CD38-vasta-aineelle, ja joiden sairaus on edennyt edellisen hoidon aikana.

### 4.2 Annostus ja antotapa

BLNREP-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta multipelin myelooman hoidosta.

#### Suositteluhoito

Silmäsairauksien hoidon ammattilaisen on tehtävä potilaalle silmätutkimus (mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus ja rakolamppututkimus) lähtötilanteessa, ennen seuraavia kolmea hoitosykliä ja kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Lääkärin on kehotettava potilasta käyttämään säilöntäaineettomia keinokyyneleitä vähintään 4 kertaa vuorokaudessa ensimmäisen infuusion antopäivästä hoidon päättymiseen asti, sillä keinokyyneleet voivat vähentää sarveiskalvo-oireita (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on kuivasilmäisyyden oireita, lisähoitoja voidaan harkita silmäsairauksien hoidon ammattilaisen suositusten mukaisesti.

### Annostus

Suosittelun annos on 2,5 mg/kg BLENREP-valmistetta infuusiona laskimoon 3 viikon välein.

Hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä (ks. kohta 4.4).

### Annosmuutokset

Sarveiskalvon häiritsevien vaikutusten takia tehtäväksi suositellut annosmuutokset esitetään taulukossa 1. Taulukossa 2 esitetään muiden häiritsevien vaikutusten takia tehtäväksi suositellut annosmuutokset.

#### *Sarveiskalvon häiritsevien vaikutusten hoito*

Sarveiskalvon häiritseviä vaikutuksia voivat olla silmätutkimuksessa havaittavat löydökset ja/tai näöntarkkuuden muutokset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Hoitavan lääkärin on perehdyttävä potilaan silmätutkimuslaskelmaan ennen lääkkeen antoa ja määritettävä BLENREP-annos tutkimusraportin korkeimman luokan perusteella vakavimman haitan omaavassa silmässä, koska haitat eivät välttämättä ole molemmissa silmissä samanasteisia (taulukko 1).

Silmätutkimuksen aikana silmäsairauksien hoidon ammattilaisen on arvioitava seuraavat seikat:

- Sarveiskalvon tutkimuslöydökset ja parhaan korjatun näöntarkkuuden heikentyminen (best corrected visual acuity, BCVA).
- Tutkimuslöydösten suhde BLENREP-hoittoon on arvioitava, jos havaitaan parhaan korjatun näöntarkkuuden heikentyminen (BCVA).
- Hoitavalle lääkärille on ilmoitettava korkein luokitus näille tutkimuslöydöksille ja parhaan korjatun näöntarkkuuden heikentyminen (BCVA).

**Taulukko 1. Annosmuutokset sarveiskalvon häiritsevien vaikutusten yhteydessä**

<b>Luokka<sup>a</sup></b>	<b>Silmätutkimuslöydökset</b>	<b>Suosittelut annosmuutokset</b>
<b>Lievä</b>	<i>Sarveiskalvotutkimuksen löydös (löydökset)</i> Lievä pinnallinen keratopatia <sup>b</sup>  <i>Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos</i> Snellen-silmäkartalla mitattu näöntarkkuus heikentynyt lähtötilanteesta 1 riviä	Hoitoa jatketaan nykyisellä annoksella.
<b>Keskivaikea</b>	<i>Sarveiskalvotutkimuksen löydös (löydökset)</i> Keskivaikea pinnallinen keratopatia <sup>c</sup>  <i>Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos</i> Heikentynyt lähtötilanteesta 2 tai 3 riviä (ja näöntarkkuus Snellen-silmäkartan mukaan vähintään 20/200)	Hoito keskeytetään, kunnes tutkimuslöydökset ovat lieventyneet ja parhaan korjatun näöntarkkuuden heikentyminen on lieventynyt lieväksi tai sitä lievemmäksi. Harkitse hoidon jatkoa pienemmällä annoksella, 1,9 mg/kg.
<b>Vaikea</b>	<i>Sarveiskalvotutkimuksen löydös (löydökset)</i> Vaikea pinnallinen keratopatia <sup>d</sup> Sarveiskalvon epiteelin vaurio <sup>e</sup>  <i>Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos</i>	Hoito keskeytetään, kunnes tutkimuslöydökset ovat lieventyneet ja parhaan korjatun näöntarkkuuden heikentyminen on lieventynyt lieväksi tai sitä lievemmäksi.

	Snellen-silmäkartalla mitattu näöntarkkuus heikentynyt lähtötilanteesta yli 3 riviä	Jos oireet pahenevat eivätkä reagoi asianmukaiseen hoitoon, hoidon lopettamista on harkittava.
--	---	--

- <sup>a</sup> Vakavuusluokka määritetään vakavimman haitan omaavassa silmässä, koska haitat eivät välttämättä ole molemmissa silmissä samanasteisia.
- <sup>b</sup> Lievä pinnallinen keratopatia (dokumentoitu paheneminen lähtötilanteesta), johon saattaa liittyä oireita.
- <sup>c</sup> Keskivaikeaan pinnalliseen keratopatiaan saattaa liittyä laikukkaita, mikrokystamaisia kertymiä, epiteelinalaista samentumaa (perifeeristä) tai uutta perifeeristä strooman samentumaa.
- <sup>d</sup> Vaikeaan pinnalliseen keratopatiaan saattaa liittyä diffuuseja, mikrokystamaisia kertymiä sarveiskalvossa, epiteelinalaista samentumaa (sentraalista) tai uutta sentraalista strooman samentumaa.
- <sup>e</sup> Sarveiskalvon vauriot voivat johtaa sarveiskalvon haavaumiin. Nämä tulisi hoitaa nopeasti silmänsairauksien hoidon ammattilaisen osoittamalla tavalla.

## Taulukko 2. Annosmuutokset muiden hättävien vaikutusten yhteydessä

Hättävä vaikutus	Vaikeusaste	Suosittelut annosmuutokset
Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Aste 2–3: Verihiutalearvo 25 000 – < 75 000/mikrol	Harkitaan BLENREP-hoidon keskeyttämistä ja/tai BLENREP-annoksen pienentämistä tasolle 1,9 mg/kg.
	Aste 4: Verihiutalearvo < 25 000/mikrol	BLENREP-hoito keskeytetään, kunnes verihiutalearvo on noussut vähintään asteeseen 3. Harkitaan hoidon jatkamista pienemmällä, 1,9 mg/kg annoksella.
Infuusioreaktiot (ks. kohta 4.4)	Aste 2 (keskivaikea)	Infuusio keskeytetään ja annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Kun oireet ovat hävinneet, infuusiota jatketaan vähintään 50 % pienemmällä nopeudella.
	Aste 3 tai 4 (vaikea)	Infuusio keskeytetään ja annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Kun oireet ovat hävinneet, infuusiota jatketaan vähintään 50 % pienemmällä nopeudella. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen tai henkeä uhkaava infuusioreaktio, infuusio lopetetaan pysyvästi ja aloitetaan asianmukainen päivystysluonteinen hoito.

Hättävien vaikutusten luokittelu perustuu National Cancer Institute -organisaation Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE).

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR]  $\geq$  30 ml/min). Valmisteen käytöstä vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ei ole riittävästi tietoja annossuosituksen tueksi (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiiniarvo > viitealueen yläraja [ULN] –  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  tai ASAT-arvo > ULN). Valmisteen käytöstä ei ole riittävästi tietoja annossuosituksen tueksi keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä eikä ollenkaan vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

### *Kehon paino*

BLNREP-valmistetta ei ole tutkittu alle 40 kg tai yli 130 kg painavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

BLNREP-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

### Antotapa

BLNREP-valmiste annetaan laskimoon.

BLNREP-valmiste saatetaan käyttökuntoon ja laimennetaan terveydenhuollon ammattilaisen toimesta ennen infuusiota laskimoon. BLNREP-infuusion keston on oltava vähintään 30 minuuttia (ks. kohta 6.6).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Sarveiskalvon haittavaikutukset

BLNREP-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu sarveiskalvon haittavaikutuksia. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat keratopatia tai mikrokystamaiset epiteelimuutokset sarveiskalvon epiteelissä (silmätutkimuksessa havaittuna), joihin saattoi liittyä näöntarkkuuden muutoksia, näön hämärtyminen tai kuivasilmäisyyden oireita. Alttius sarveiskalvon epiteelimuutoksille oli suurempi, jos potilaalla oli anamneesissa silmien kuivuutta. Näöntarkkuuden muutoksiin voi liittyä vaikeuksia ajamisessa tai koneiden käytössä (ks. kohta 4.7).

Silmätutkimus (mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus ja rakolamppututkimus) on tehtävä lähtötilanteessa, ennen seuraavia kolmea hoitosykliä ja kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava käyttämään säilöntäaineettomia keinokyyneleitä vähintään 4 kertaa vuorokaudessa hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Potilaiden on vältettävä piilolinssien käyttöä hoidon loppuun asti.

Jos potilaalla ilmenee keratopatia, johon voi liittyä näöntarkkuuden muutoksia, annoksen muuttaminen (siirtäminen ja/tai pienentäminen) tai hoidon lopettaminen voi olla tarpeen löydösten vaikeusasteesta riippuen (ks. taulukko 1).

Sarveiskalvon subbasaalisen hermopunoksen muutoksia (esim. hermosäikeiden fragmentoituminen ja hermosäikeiden häviäminen), jotka ovat johtaneet heikentyneeseen sarveiskalvon tuntoherkkyyteen, sekä sarveiskalvon haavaumia (haavainen ja infektiivinen keratiitti) on raportoitu (ks. kohta 4.8). Sarveiskalvon haavaumat on hoidettava nopeasti ja silmäsairauksien hoidon ammattilaisen osoittamalla tavalla. BLNREP-hoito on keskeytettävä, kunnes sarveiskalvon haavauma on parantunut (katso taulukko 1).

## Trombosytopenia

Tutkimuksessa 205678 raportoitiin usein trombosytopeniatapahtumia (trombosytopeniaa ja verihitulearvon pienenemistä). Trombosytopenia voi johtaa vakaviin verenvuototapahtumiin, mukaan lukien maha-suolikanavan verenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto.

Täydellinen verenkuva on tutkittava lähtötilanteessa ja sitä on seurattava hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaalle ilmaantuu asteen 3 tai 4 trombosytopenia tai jos potilas saa samanaikaisesti antikoagulanttihoitoa, potilas voi tarvita tiheämpää seurantaa, ja annosta on siirrettävä tai pienennettävä (ks. taulukko 2). Elintoimintoja tukevaa hoitoa (esim. verihitulesiirtoja) on annettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

## Infuusioreaktiot

BLENREP-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu infuusioreaktioita. Valtaosa infuusioreaktioista oli astetta 1–2 ja korjautui saman päivän aikana (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle ilmaantuu annon aikana vähintään asteen 2 infuusioreaktio, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on lopetettava oireiden vaikeusasteesta riippuen. Potilaalle aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito ja infuusiota jatketaan hitaammalla nopeudella, jos potilaan tila on vakaa. Jos potilaalle ilmaantuu vähintään asteen 2 infuusioreaktio, myöhempien infuusioiden yhteydessä on käytettävä esilääkitystä (ks. taulukko 2).

## Pneumoniitti

Pneumoniittitapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on havaittu BLENREP-hoidon yhteydessä spontaaniraporteista ja erityiskäyttöohjelmista (named patient programs) saatujen tietojen perusteella. Jos potilaalla esiintyy uusia tai pahenevia selittämättömiä keuhko-oireita (esim. yskää tai hengenahdistusta), hänet on arvioitava mahdollisen pneumoniitin poissulkemiseksi. Jos potilaalla epäillään asteen  $\geq 3$  pneumoniittia, BLENREP-hoito on keskeytettävä. Jos potilaalla vahvistetaan olevan asteen  $\geq 3$  pneumoniitti, hänelle on aloitettava asianmukainen hoito. BLENREP-hoitoa ei pidä jatkaa ennen hyötyjen ja riskien arviointia.

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Belantamabimafodotiinilla ei ole tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia. Saatavilla olevien *in vitro*- ja kliinisten tietojen perusteella belantamabimafodotiiniin liittyvien farmakokineettisten tai farmakodynaamisten yhteisvaikutusten riski on pieni (ks. kohta 5.2).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

##### *Naiset*

Raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen BLENREP-hoidon aloittamista naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä BLENREP-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

##### *Miehet*

Miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä BLENREP-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

## Raskaus

Ei ole olemassa tietoja BLENREP-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla.

Sytotoksisen komponentin eli monometyyliauristatiini F:n (MMAF) vaikutusmekanismin perusteella belantamabimafodotiini voi aiheuttaa alkio- ja sikiöhaittoja, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3). Ihmisen immunoglobuliini G:n (IgG) tiedetään läpäisevän istukan, joten belantamabimafodotiinin kulkeutuminen äidistä kehittyvään sikiöön on mahdollista (ks. kohta 5.3).

BLENREP-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hyöty äidille ole suurempi kuin mahdolliset riskit sikiölle. Jos hoitoa on annettava raskaana olevalle naiselle, hänelle on kerrottava selkeästi sikiöön kohdistuvista riskeistä.

## Imetys

Ei tiedetä erittykö belantamabimafodotiini ihmisen rintamaitoon. Pieniä määriä IgG:tä erittyy ihmisen rintamaitoon. Belantamabimafodotiini on humanisoitu monoklonaalinen IgG-vasta-aine ja voi tämän seikan ja vaikutusmekanismin perusteella aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle lapselle. Naisia on neuvottava lopettamaan imetys ennen BLENREP-hoidon aloittamista ja 3 kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

## Hedelmällisyys

Eläinkoelöydösten ja vaikutusmekanismin perusteella belantamabimafodotiini voi heikentää lisääntymiskykyisten naisten ja miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

Neuvontaa munasolujen pakastamisen mahdollisuudesta ennen hoitoa suositellaan, jos lisääntymiskykyinen nainen toivoo saavansa lapsia hoidon päättymisen jälkeen. Lääkettä saavia miehiä suositellaan siemennesteen pakastamiseen ja tallettamiseen ennen hoitojen aloittamista.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

BLENREP-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessa tai käytettäessä koneita, sillä BLENREP voi vaikuttaa näkökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

BLENREP-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 95 potilaalla, jotka saivat BLENREP-valmistetta 2,5 mg/kg tutkimuksessa 205678. Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 30\%$ ) olivat keratopatia (71 %) ja trombosytopenia (38 %). Yleisimmin ilmoitetut vakavat haittavaikutukset olivat keuhkokuume (7 %), kuume (7 %) ja infuusioreaktiot (3 %). BLENREP-valmistetta saaneista potilaista 9 % keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten takia, joista 3 % liittyi silmiin kohdistuviin haittavaikutuksiin.

#### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita esiintyi potilailla, jotka saivat BLENREP-valmistetta suositusannoksella 2,5 mg/kg 3 viikon välein.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä vakavimmista alkaen, mikäli aiheellista.

**Taulukko 3. Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu multippeliin myeloomaan BLENREP-hoitoa saaneilla potilailla**

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset <sup>a</sup>	Yleisyys	Ilmaantuvuus (%)	
			Kaikki asteet	Aste 3–4
Infektiot	Keuhkokuume <sup>b</sup>	Hyvin yleiset	11	7
	Ylähengitystieinfektio	Yleiset	9	0
Veri ja imukudos	Trombosytopenia <sup>c</sup>	Hyvin yleiset	38	22
	Anemia		27	21
	Lymfosytopenia <sup>d</sup>		20	17
	Leukopenia <sup>e</sup>		17	6
	Neutropenia <sup>f</sup>		15	11
Silmät	Keratopatia <sup>g</sup>	Hyvin yleiset	71	31
	Näön hämärtyminen <sup>h</sup>		25	4
	Silmien kuivuus <sup>i</sup>		15	1
	Valonarkuus	Yleiset	4	0
	Silmä-ärsytys		3	0
	Ulseratiivinen keratiitti	Melko harvinaiset	1	1
	Infektiivinen keratiitti		1	1
	Heikentynyt sarveiskalvon tuntoherkkyys <sup>j</sup>	Tuntematon	NA	NA
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Pneumoniitti	Tuntematon	NA	NA
Ruoansulatuselimestö	Pahoinvointi	Hyvin yleiset	25	0
	Ripuli		13	1
	Oksentelu	Yleiset	7	2
Munuaiset ja virtsatiet	Albuminuria <sup>l</sup>	Yleiset	2	1
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleiset	23	4
	Uupumus		16	2
Tutkimukset	ASAT-arvon kohoaminen	Hyvin yleiset	21	2
	Gammaglutamyyli transferaasiarvon kohoaminen		11	3
	Kreatiini fosfokinaasiarvon kohoaminen	Yleiset	5	2
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioreaktiot <sup>k</sup>	Hyvin yleiset	21	3

NA = ei sovellettavissa

<sup>a</sup> Haittavaikutukset, jotka on koodattu MedDRA-järjestelmän mukaisesti ja joiden vaikeusaste on luokiteltu CTCAE v4.03 -kriteerien perusteella.

<sup>b</sup> Sisältää keuhkokuumeen ja herpes simplex-keuhkokuumeen.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset <sup>a</sup>	Yleisyys	Ilmaantuvuus (%)	
			Kaikki asteet	Aste 3–4
<sup>c</sup> Sisältää trombositopenian ja verihiutalearvon pienenemisen. <sup>d</sup> Sisältää lymfositopenian ja lymfosyyttiarvon pienenemisen. <sup>e</sup> Sisältää leukopenian ja leukosyyttiarvon pienenemisen. <sup>f</sup> Sisältää neutropenian ja neutrofiiliarvon pienenemisen. <sup>g</sup> Luonnehdittu silmätutkimuksen perusteella sarveiskalvon epiteelimuutoksiksi, joihin saattaa liittyä oireita. <sup>h</sup> Sisältää kaksoiskuvat, näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikentymisen ja näköhäiriöt. <sup>i</sup> Sisältää silmien kuivuuden, silmien epämukavuuden tunteen ja silmien kutinan. <sup>j</sup> Suositeltu termi on silmän hypoestesia. <sup>k</sup> Sisältää tapahtumat, jotka tutkijoiden arvion perusteella liittyvät infuusioon. Infuusioreaktioita voivat olla mm. kuume, vilunväristykset, ripuli, pahoinvointi, voimattomuus, hypertensio, letargia ja takykardia. <sup>l</sup> Tunnistettu koko kliinisen BLENREP-ohjelman, mukaan lukien tutkimuksen 205678, potilailta. Yleisyys perustuu koko ohjelman laajuiseen altistukseen.				

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Sarveiskalvon haittavaikutukset

Sarveiskalvon haittavaikutuksia arvioitiin tutkimuksen 205678 turvallisuuspopulaatiossa (n = 218), jossa potilaat saivat valmistetta 2,5 mg/kg (n = 95). Silmien häiriötapahtumia esiintyi 74 %:lla potilaista ja yleisimmät haittavaikutukset olivat keratopatia tai mikrokystamaiset epiteelimuutokset sarveiskalvon epiteelissä (havaittu silmätutkimuksessa; oireisia tai oireettomia) (71 %), näön hämärtyminen (25 %) ja kuivasilmäisyyden oireet (15 %). Näön heikentymistä paremmassa silmässä (näöntarkkuus Snellen-silmäkartan mukaan huonompi kuin 20/50) ilmoitettiin 18 %:lla potilaista ja vaikeaa näön menetystä (20/200 tai huonompi) näöntarkkuudeltaan paremmassa silmässä ilmoitettiin 1 %:lla belantamabimafodotiinia saaneista potilaista.

Vähintään asteen 2 sarveiskalvolöydösten (silmätutkimuksessa todettu paras korjattu näöntarkkuus tai keratopatia) ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 36 vrk (vaihteluväli: 19–143 vrk). Sarveiskalvolöydösten häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 91 vrk (vaihteluväli: 21–201 vrk). Sarveiskalvolöydökset (keratopatia) johtivat annoksen siirtämiseen 47 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 27 %:lla potilaista. Silmätapahtuman takia hoidon lopetti 3 % potilaista.

#### Infuusioreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa infuusioreaktioiden ilmaantuvuus käytettäessä belantamabimafodotiiniannosta 2,5 mg/kg oli 21 %, ja valtaosa (90 %) ilmaantui ensimmäisen infuusion aikana. Useimmat raportoidut infuusioreaktiot olivat astetta 1 (6 %) ja astetta 2 (12 %), ja asteen 3 infuusioreaktioita esiintyi 3 %:lla. Vakavia infuusioreaktioita ilmoitettiin 4 %:lla potilaista, mukaan lukien kuume- ja letargiaoireet. Ensimmäisen infuusioreaktion ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani ja keston mediaani oli 1 vrk. Yksi potilas (1 %) lopetti hoidon infuusioreaktion takia. Potilaalle ilmaantui asteen 3 infuusioreaktio ensimmäisen ja toisen infuusion yhteydessä. Asteen 4 tai 5 infuusioreaktioita ei ilmoitettu.

#### Trombositopenia

Trombositopeniatapahtumia (trombositopenia ja verihiutalearvojen pieneneminen) esiintyi 38 %:lla 2,5 mg/kg belantamabimafodotiinia saaneista potilaista. Asteen 2 trombositopeniatapahtumia esiintyi 3 %:lla, asteen 3 tapahtumia 9 %:lla ja asteen 4 tapahtumia 13 %:lla. Asteen 3 verenvuototapahtumia esiintyi 2 %:lla potilaista, mutta asteen 4 tai 5 tapahtumia ei ilmoitettu.

#### Infektiot

Ylähengitystieinfektioita ilmoitettiin yleisesti belantamabimafodotiinin kliinisessä ohjelmassa. Ylähengitystieinfektiot olivat useimmiten lieviä tai keskivaikeita (aste 1–3), ja niitä esiintyi 9 %:lla 2,5 mg/kg belantamabimafodotiinia saaneista potilaista. Ylähengitystieinfektioihin liittyviä vakavia haattatapahtumia ei ilmoitettu. Yleisin infektio oli keuhkokuume, jota ilmoitettiin 11 %:lla 2,5 mg/kg belantamabimafodotiinia saaneista. Keuhkokuume oli myös yleisin vakava haattatapahtuma, jota ilmoitettiin 7 %:lla. Kuolemaan johtaneet infektiot johtuivat etupäässä keuhkokuumeesta (1 %).

#### Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yliannostuksia.

Belantamabimafodotiinin yliannostukselle ei tunneta spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilaan vointia on seurattava haattavaikutusten oireiden ja löydösten varalta ja asianmukainen elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava viipymättä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX15

#### Vaikutusmekanismi

Belantamabimafodotiini on humanisoitu monoklonaalinen IgG1 $\kappa$ -vasta-aine, joka on konjugoitu sytotoksiseen aineeseen, maleimidokaproyylimonometyyliauristatiini F:ään (mcMMAF). Belantamabimafodotiini sitoutuu solun pinnan BCMA-antigeeniin ja otetaan nopeasti solun sisään. Kasvainsoluun pääsyn jälkeen mcMMAF vapautuu ja aiheuttaa mikrotubulusverkoston häiriötä. Tämä johtaa solusyklin pysähtymiseen ja apoptoosiin. Vasta-aine tehostaa immuunijärjestelmän efektorisolujen rekrytoitumista ja aktivaatiota ja johtaa kasvainsolujen tuhoutumiseen vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden ja fagosytoosin kautta. Belantamabimafodotiinin indusoimaan apoptoosiin liittyy immunogeenisen solukuoleman markkereita, mikä saattaa osaltaan vaikuttaa kasvainsoluihin kohdistuvaan adaptiiviseen immuunivasteeseen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Sydämen elektrofysiologia*

Altistus-QT<sub>c</sub>-analyysin perusteella belantamabimafodotiinin suositusannoksen (2,5 mg/kg 3 viikon välein) käytön yhteydessä ei esiintynyt merkittävää QT<sub>c</sub>-ajan pitenemistä (> 10 ms).

#### Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla < 1 %:lla potilaista (2/274) todettiin belantamabimafodotiinivasta-aineita belantamabimafodotiinin saannin jälkeen. Toisella näistä kahdesta potilaasta todettiin neutraloivia belantamabimafodotiinivasta-aineita.

## Kliininen teho

Tutkimus 205678 oli avoin, kaksiryhmäinen, vaiheen II monikeskustutkimus, jossa arvioitiin belantamabimafodotiinia monoterapiana multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla sairaus oli uusiutunut vähintään 3 aiemman hoidon jälkeen ja jotka olivat hoitoresistenttejä monoterapiana tai yhdistelmähoidossa käytetyille immunomodulantille, proteasomin estäjälle ja anti-CD38-vasta-aineelle. Potilas otettiin tutkimukseen, jos hänelle oli tehty autologinen kantasolusiirto tai siirron ei katsottu soveltuvan hänelle ja sairaus oli mitattavissa IMWG:n (International Myeloma Working Group) kriteerien perusteella.

Potilaat satunnaistettiin saamaan 2,5 mg/kg (N = 97) tai 3,4 mg/kg (N = 99) belantamabimafodotiinia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes sairaus eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voida hyväksyä (ks. taulukko 4). Alla esitetyt tiedot ovat peräisin 2,5 mg/kg kohortista, joka sai suositeltua hoitoannosta yleisen hyötyjen ja riskien kokonaisarvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).

**Taulukko 4: Lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet**

Ominaisuudet lähtötilanteessa		2,5 mg/kg (N = 97)
Ikä	Mediaani (vaihteluväli) Kvartiiliväli	65,0 (59–85) 60–70
Sukupuoli	Miehiä Naisia	51 (53 %) 46 (47 %)
ECOG lähtötilanteessa	0/1 2	33 %, 50 % 17 %
ISS-luokka seulontavaiheessa	II III	33 (34 %) 42 (43 %)
Sytogeneettinen riski	Suuri riski*	26 (27 %)
Aiempien hoitolinjojen määrä	Mediaani Vaihteluväli	7 (3–21)
Altistuksen kesto	Mediaani Vaihteluväli	9 viikkoa (2–75)
Hoitajaksoja	Mediaani Vaihteluväli	3 (1–17)

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) = ECOG-toimintakykyluokitus

ISS (International Staging System) = kansainvälinen luokittelujärjestelmä

\*Suuren riskin sytogeneettiset tekijät [positiivinen t(4;14)-, t(14;16)- ja 17p13del-tulos]

Ensisijainen päätapahtuma oli kokonaisvasteprosentti, jonka riippumaton arviointitoimikunta arvioi IMWG:n Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma -kriteerien perusteella. Taulukossa 5 esitetään tutkimuksen 205678 tulokset.

**Taulukko 5. BLENREP-valmisteen teho multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla tutkimuksessa 205678**

<b>Kliininen vaste</b>	<b>2,5 mg/kg (N = 97)</b>
Kokonaisvasteprosentti (ORR), % (97,5 % lv)	32 % (22 , 44 )
Tiukat kriteerit täyttävä täydellinen vaste (sCR), n (%)	2 (2 %)
Täydellinen vaste (CR), n (%)	5 (5 %)
Erinomainen osittainen vaste (VGPR), n (%)	11 (11 %)
Osittainen vaste (PR), n (%)	13 (13 %)
Kliinisen hyödyn osuus (CBR)*, % (95% lv)	36 (26,6 , 46,5 )
Vasteen mediaanikesto, kk (95 % lv)	11 (4,2 – ei saavutettu)
Vasteen säilymisen todennäköisyys 12 kk kohdalla (95 % lv)	0,50 (0,29; 0,68)
Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani, kk (95 % lv)	1,5 (1,0; 2,1)
Parhaan vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani, kk (95 % lv)	2,2 (1,5; 3,6)
Kokonaiseloonjäämisaste (OS) kk (95 % lv)	13,7 (9,9 – ei saavutettu)
Eloonjäämisen todennäköisyys 12 kk (95 % lv)	0,57 (0,46, 0,66)

\* CBR: sCR + CR + VGPR + PR + minimaalinen vaste

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset BLENREP-valmisteen käytöstä multipplien myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Belantamabimafodotiinin enimmäispitoisuus saavutettiin infuusion päättyessä tai pian sen jälkeen, ja kysteini-mcMMAF-pitoisuudet olivat huipussaan ~ 24 tunnin kuluttua annosta.

Belantamabimafodotiinin C<sub>max</sub>-pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 43 mikrog/ml ja AUC<sub>(0-tau)</sub>-pitoisuuksien geometrinen keskiarvo 4 666 mikrog.h/ml. Kysteini-mcMMAF:n C<sub>max</sub>-pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 0,90 ng/ml ja AUC<sub>(0-168h)</sub>-pitoisuuksien geometrinen keskiarvo 84 ng.h/ml.

### Jakautuminen

Belantamabimafodotiinin vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo oli 10,8 l.

### Biotransformaatio

Belantamabimafodotiinin monoklonaalinen vasta-aineosa pilkkoutuu todennäköisesti pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi kaikkialla elimistössä esiintyvien proteolyyttisten entsyymien aiheuttaman proteolyysin seurauksena. Kysteini-mcMMAF:n metabolinen puhdistuma oli vähäistä ihmisen maksan S9-fraktion inkubaatiotutkimuksissa.

## Lääkeyhteisvaikutukset

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että kysteiini-mcMMAF on orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien OATP1B1 ja OATP1B3, monilääkeresistenssiproteiinien MRP1, MRP2 ja MRP3 ja sappisuolapumpun (BSEP) substraatti ja P-glykoproteiinin (P-gp) mahdollinen substraatti.

## Eliminaatio

Belantamabimafodotiinin puhdistuma tapahtui hitaasti; kokonaispuhdistuma plasmasta oli 0,92 l/vrk ja terminaalivaiheen puoliintumisaika 12 vrk. Ajan myötä puhdistuma väheni 28 % tasolle 0,67 l/vrk ja puoliintumisaika oli 14 vrk. Annosta edeltävät kysteiini-mcMMAF-pitoisuudet olivat kunkin annoksen kohdalla tyypillisesti kvantifikaattorajan alapuolella (0,05 ng/ml).

Eläintutkimuksessa noin 83 % radioaktiivisesta kysteiini-mcMMAF-annoksesta erittyi ulosteeseen; erittyminen virtsaan oli vähäistä (noin 13 %). Muuttumatonta kysteiini-mcMMAF:ää havaittiin ihmisen virtsassa, mutta muista MMAF-metaboliiteista ei ollut merkkejä.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Belantamabimafodotiinin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen suositelluilla annosalueilla ja puhdistuma pienenee ajan myötä.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Iäkkäillä potilailla ei ole tehty virallisia tutkimuksia. Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä ikä ei ollut merkittävä kovariaatti.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tehty virallisia tutkimuksia. Munuaistoiminta ei ollut merkittävä kovariaatti populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä, jotka koskivat potilaita, joiden munuaistoiminta oli normaalia, sekä potilaita, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tehty virallisia tutkimuksia. Maksatoiminta ei ollut merkittävä kovariaatti populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä, jotka koskivat potilaita, joiden maksatoiminta oli normaalia, sekä potilaita, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta.

### *Kehon paino*

Kehon paino oli merkittävä kovariaatti farmakokineettisissä populaatioanalyyseissä. Belantamabimafodotiinin  $C_{\text{tau}}$ -arvojen odotettiin olevan +10%, kun kehon paino on 100 kg (+20%, kun paino on 130 kg) ja -10%, kun kehon paino on 55 kg (-20%, kun paino on 40 kg) keskiarvo potilaaseen (75 kg) verrattuna.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Eläintoksikologia ja/tai farmakologia

Prekliinisissä tutkimuksissa havaitut tärkeimmät haittavaikutuslöydökset (suoraan belantamabimafodotiiniin liittyvät) rotilla ja apinoilla, jotka altistettiin  $\geq 1,2$ -kertaiselle annokselle suositeltuun kliiniseen 2,5 mg/kg annokseen verrattuna, olivat maksaentsyymiarvojen suureneminen, johon saattoi liittyä maksasolunekroosia, kun annos oli  $\geq 10$  mg/kg ja  $\geq 3$  mg/kg, ja alveolien makrofagimäärän suureneminen, johon liittyi eosinofiilista materiaalia keuhkoissa, kun annos oli  $\geq 3$  mg/kg (vain rotilla). Useimmat löydökset eläimillä liittyivät sytotoksiseen lääkekonjugaattiin. Rotalla havaitut kivesten ja keuhkojen histopatologiset muutokset eivät olleet korjautuvia.

Rotalla ja kaniinilla havaittiin yksittäisten solujen nekroosia sarveiskalvon epiteelissä ja/tai sarveiskalvon epiteelisolujen mitoosin lisääntymistä. Kaneilla havaittiin sarveiskalvon strooman tulehdus, joka korreloi pinnallisen sameuden ja vaskularisoinnin kanssa. Belantamabimafodotiinin soluunottoa tapahtui kaikkialla elimistössä mekanismeilla, jotka ei liittyneet BCMA-reseptorin ilmentymiseen solukalvolla.

### Karsinogeneesi/mutageneesi

Belantamabimafodotiini oli genotoksinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä *in vitro* -seulontakokeessa, mikä on linjassa aneuploidiaan johtavasta kysteiini-mcMMAF-välitteisestä mikrotubulustoiminnan häiriintymisestä muodostuvan farmakologisen vaikutuksen kanssa. Belantamabimafodotiinin karsinogeenisuutta tai definitiivistä genotoksisuutta ei ole tutkittu.

### Lisääntymistoksisuus

Eläimillä ei ole tutkittu belantamabimafodotiinin mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen tai kehitykseen. Vaikutusmekanismi perustuu nopeasti jakautuvien solujen tuhoamiseen. Tällä olisi vaikutus kehittyvään alkioon, jossa on nopeasti jakautuvia soluja. Myös naaraan itusolujen aneuploidian kautta välittyvien perinnöllisten muutosten riski on mahdollinen.

Vaikutuksia urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin on havaittu eläimillä  $\geq 10$  mg/kg annoksilla eli noin 4-kertaisella altistuksella kliiniseen annokseen verrattuna. Rotan munasarjoissa havaittiin ovuloitumattomia luteinisoituneita munarakkuloita 3 viikoittaisen annoksen jälkeen. Lisääntymiselinten haitallisia ja toistuvan annon yhteydessä edenneitä löydöksiä rottauroksilla olivat huomattava siementiehyiden degeneraatio/atrofia, joka ei yleensä korjautunutannon päätyttyä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumsitraatti  
Sitruunahappo  
Trehaloosidihydraatti  
Dinatriumedetaatti  
Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamaton injektio

4 vuotta.

#### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 4 tuntia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) tai enintään 4 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

#### Laimennettu liuos

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ennen antoa enintään 24 tunnin ajan. Ei

saa jäätyä. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, liuksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

Laimennettua infuusioliuosta voidaan pitää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 6 tunnin ajan (mukaan lukien infuusioaika).

#### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin 1 lasista valmistettu injektiopullo, jossa bromobutylikumitulppa, alumiininen päällyssinetti ja irrotettava muovikorkki. Sisältää 100 mg kuiva-ainetta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

#### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

##### Infusionesteen valmistus

BLNREP on sytotoksinen syöpälääkevalmiste. Asianmukaisia käsittelytoimia on noudatettava. Annettavan liuksen käyttökuntoon saattamisessa ja laimennuksessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Suosittelut BLNREP-annos on 2,5 mg/kg infuusiona laskimoon 3 viikon välein.

Laske annos (mg), tarvittavan liuosmäärän kokonaistilavuus (ml) ja tarvittava injektiopullomäärä potilaan todellisen painon (kg) perusteella.

##### Käyttökuntoon saattaminen

1. Ota BLNREP-injektiopullo(t) jääkaapista ja anna lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10 minuutin ajan.
2. Injisoi kuhunkin injektiopulloon 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jotta pitoisuudeksi tulee 50 mg/ml. Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
3. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värivirheiden varalta. Käyttökuntoon saatetun liuksen pitäisi olla kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä, keltaista tai ruskeaa nestettä. Hävitä käyttökuntoon saatettu injektiopullo, jos havaitset muunlaisia vierashiukkasia kuin läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia.

##### Laimennusohjeet laskimoon antoa varten

1. Vedä kustakin injektiopullostani laskettuun annokseen tarvittava määrä liuosta.
2. Lisää tarvittava määrä BLNREP-liuosta infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti. Laimennetun liuksen lopullisen pitoisuuden on oltava 0,2–2 mg/ml. ÄLÄ RAVISTA.
3. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön käyttökuntoon saatettu BLNREP-liuos.

Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen antoa. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, liuksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Laimennettua liuosta voidaan pitää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 6 tunnin ajan (mukaan lukien infuusioaika).

### Anto-ohjeet

1. Anna laimennettu liuos vähintään 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon polyvinyylidikloridista tai polyolefiinista valmistetuilla infuusiovälineillä.
2. Laimennettua liuosta ei tarvitse suodattaa. Jos laimennettu liuos kuitenkin suodatetaan, tähän suositellaan polyeetterisulfoni (PES) -pohjaista suodatinta.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1474/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.2020  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2022

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

**LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Tiedotusohjelmalla pyritään auttamaan hematologeja/onkologeja, silmäsairauksien hoidon ammattilaisia ja potilaita ymmärtämään belantamabimafodotiiniin liittyvät sarveiskalvoriskit, jotta sarveiskalvo tutkimusten löydökset ja/tai visuaaliset muutokset voidaan tunnistaa nopeasti ja hoitaa tuoteinformaation mukaisesti.

Myyntiluvan haltijan on sovittava tietomateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien median tiedottaminen, jakelun laajuus ja muut ohjelmaan liittyvät asiat, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ennen BLENREP-valmisteen (belantamabimafodotiinin) tuloa markkinoille kussakin jäsenvaltiossa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa BLENREP-valmistetta (belantamabimafodotiinia) markkinoidaan, seuraavat koulutusmateriaalit ovat kaikkien terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden/hoitajien, joiden otaksutaan määrävän, toimittavan ja saavan BLENREP-valmistetta (belantamabimafodotiinia), saatavilla ammattiyhteisöjen kautta:

- Koulutusmateriaalit terveydenhuollon ammattilaisille (hematologit/onkologit/silmäsairauksien hoidon ammattilaiset):
  - Opas sarveiskalvon haittavaikutuksista
  - Silmien hoidon seurantalomake
- Koulutusmateriaalit potilaalle
  - Opas sarveiskalvon haittavaikutuksista
  - Potilaan ja apteekin silmätippalompakkokortit
- Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste

#### **Tärkeimmät asiat, jotka materiaalin on sisällettävä**

*Opas sarveiskalvon haittavaikutuksista terveydenhuollon ammattilaisille*

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun oppaan sarveiskalvon haittavaikutuksista tulee sisältää seuraavat tärkeät tiedot:

Turvallisuushuolien kannalta oleelliset tiedot keratopatiasta ja mikrokystan kaltaisista epiteelisistä muutoksista sarveiskalvon epiteelissä:

- Kerro potilaille, että sarveiskalvon haittavaikutuksia voi esiintyä hoidon aikana.
- Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt kuivasilmäisyyttä, ovat alttiimpia sarveiskalvon epiteelin muutosten kehittymiselle.

Tiedot kuinka minimoida riskienminimointimenetelmien mukaisia turvallisuushuolia riittävän seurannan avulla:

- Silmätutkimukset, mukaan lukien näöntarkkuuden arviointi ja tutkimus rakolampulla tulee suorittaa lähtötilanteessa, ennen kolmea peräkkäistä hoitosykliä ja kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana.
- Jos potilaalla ilmenee keratopatia, johon voi liittyä näöntarkkuuden muutoksia, annoksen muuttaminen (siirtäminen ja/tai pienentäminen) tai hoidon lopettaminen voi olla tarpeen löydösten vaikeusasteesta riippuen.
- Tärkeää lukea valmisteyhteenvedo.

#### Tärkeimmät tiedot potilaan opastamisessa:

- Neuvo potilasta käyttämään säilöntäaineettomia keinokyyneleitä vähintään 4 kertaa päivässä hoidon aikana.
- Potilaiden tulee välttää piilolinssien käyttöä hoidon loppuun saakka.
- Potilaiden on konsultoitava hematologia / onkologia, jos sarveiskalvon haittoja ilmenee.
- Potilaat, jotka ilmoittavat sarveiskalvon haittavaikutuksista, tulee ohjata silmäsairauksien hoidon ammattilaisen puoleen.
- Potilaita tulee neuvoa noudattamaan varovaisuutta ajaessa tai käytettäessä koneita.

## Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaali

### Silmän anatomia ja fysiologia:

- Kuvat silmästä on saatu ja tarkastettu.
- Keratopatia on luokiteltu tutkimuslöydösten ja potilaan ilmoittamien havaintojen perusteella.

### Silmätutkimukset:

- Rakolamppukokeiden käyttö antaa yksityiskohtaista tietoa silmän anatomisista rakenteista. Niiden avulla voidaan havaita erilaisia sairauksia, mukaan lukien keratopatia tai mikrokystan kaltaiset epiteeliset muutokset sarveiskalvon epiteelissä (silmitutkimuksessa havaitut).
- Kuvaus näöntarkkuudesta sekä määrittäminen näkösystemin kyvystä havaita pieniä eroja visuaalisessa ympäristössä on saatavilla.
- Paras korjattu näöntarkkuus (Best corrected visual acuity, BCVA) viittaa korjauksella (kuten silmälasilla) saavutettuun näöntarkkuuteen, mitattuna normaalilla Snellen-silmäkartalla, monokulaarisesti ja binokulaarisesti.
- Yhteenveto näöntarkkuuspisteistä (20/20 vs <20/20) ja siitä, miten potilaat voivat korjata ja hallita alle 20/20 pisteen näöntarkkuutta.

### Silmien hoidon seurantalomake:

- Sisältää tärkeää tietoa belantamabimafodotiiniin liittyvistä sarveiskalvon haittavaikutuksista, haittavaikutusten hallinnasta ja ohjeita lääkkeen määrääjän ja silmänsairauksien hoidon ammattilaisen välisen kommunikaation potilaalle parantamiseksi.

### Opas sarveiskalvon haittavaikutuksista potilaalle

Potilaan opas sarveiskalvon haittavaikutuksista sisältää seuraavat tärkeät tiedot:

- Sarveiskalvon haittavaikutuksia voi esiintyä hoidon aikana. Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt kuivasilmäisyyttä, ovat altimpia sarveiskalvon epiteelin muutosten kehittymiselle.
- Silmitutkimukset, mukaan lukien näöntarkkuuden arviointi ja tutkimus rakolampulla tulee suorittaa lähtötilanteessa, ennen kolmea peräkkäistä hoitosykliä ja kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana.
- Jos potilaalla ilmenee keratopatia, johon voi liittyä näöntarkkuuden muutoksia, annoksen muuttaminen (siirtäminen ja/tai pienentäminen) tai hoidon lopettaminen voi olla tarpeen löydösten vaikeusasteesta riippuen.
- Kerro hematologille / onkologille kaikista aiemmista näkökykyyn tai silmiin liittyneistä ongelmista.
- Lue pakkausseloste.

### Keratopatian riskin merkit ja oireet:

- Jos sinulla ilmenee muutoksia näkökyvyssä belantamabimafodotiinihoidon aikana ota yhteys hematologiin / onkologiin. Muutokset käsittävät seuraavat oireet:
  - punoitus, kuivuus, kutina, polttava tunne tai hiekkainen tai rakeinen tunne silmissä;
  - valoherkkyys;
  - näön hämärtyminen;
  - silmien kipu;
  - silmien liiallinen vuotaminen.
- Jos sinulla ilmenee muutoksia näkökyvyssä tai silmissä hoidon aloittamisen jälkeen (muutokset ovat parantuneet, pysyneet samana tai pahentuneet viimeisen vastaanottokäynnin jälkeen) ota yhteys hematologiin / onkologiin.
- Terveydenhuollon ammattilainen kehottaa sinua käyttämään hoidon aikana silmätippoja, joita kutsutaan säilöntäaineettomiksi keinokyyneleiksi. Sinun tulee käyttää niitä ohjeiden mukaan.

Potilaan silmätippalompakkokortti:

- Potilaan lompakkokortti osoittaa, että potilas käyttää belantamabimafodotiinia ja sisältää hematologin / onkologin ja silmäsairauksien hoidon ammattilaisen yhteystiedot.
- Esitä potilaan lompakkokortti terveydenhuollonammattilaiselle käynnin yhteydessä.

Apteekin silmätippalompakkokortti:

- Potilaan tulee esittää apteekin lompakkokortti apteekkihenkilökunnalle saadakseen käyttöönsä ohjeiden mukaisia säilöntäaineettomia keinokyyneleitä.

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet määrittäen määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
BLENREP-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi uusiutuneen / hoitoresistentin multippelin myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään neljää hoitomuotoa ja joiden sairaus on hoitoresistentti ainakin yhdelle proteasomin estäjälle, yhdelle immunomodulantille ja anti-CD38-vasta-aineelle, ja jonka sairaus on edennyt edellisen hoidon aikana, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset DREAMM-2 tutkimuksesta (205678). Tutkimuksessa tutkitaan belantamabimafodotiinin tehoa multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään kolme aiempaa hoitomuotoa, ovat hoitoresistenttejä proteasomin estäjälle, immunomodulantille ja anti-CD38-vasta-aineelle.	Helmikuu 2023
BLENREP-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi multippelin myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään neljää hoitomuotoa ja joiden sairaus on hoitoresistentti ainakin yhdelle proteasomin estäjälle, yhdelle immunomodulantille ja anti-CD38-vasta-aineelle, ja jonka sairaus on edennyt edellisen hoidon aikana, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset DREAMM-3 (207495) tutkimuksesta. Tutkimuksessa belantamabimafodotiinia verrataan pomalidomidin ja matalan deksametasoni annoksen yhdistelmään uusiutunutta / hoitoresistenttiä multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla.	Heinäkuu 2024

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

BLNREP 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
belantamabimafodotiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg belantamabimafodotiinia (käyttökuntoon saattamisen jälkeen  
50 mg/ml)

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: natriumsitraatti, sitruunahappo, trehaloosidihydraatti, dinatriumedetaatti,  
polysorbaatti 80.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Infuusiona laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Avaa painamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytotoksinen: käsiteltävä varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU//1/20/1474/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

BLNREP 100 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
belantamabimafodotiini  
i.v.  
sytotoksinen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg

**6. MUUTA**

Lääkevalmisteella erienää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### BLNREP 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos belantamabimafodotiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä BLNREP on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan BLNREP-valmistetta
3. Miten BLNREP-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. BLNREP-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä BLNREP on ja mihin sitä käytetään

BLNREP-valmisteen vaikuttava aine **belantamabimafodotiini** on *monoklonaalinen vasta-aine*, joka on liitetty syöpälääkkeeseen, joka voi tuhota myeloomasoluja. Monoklonaalinen vasta-aine on proteiini, joka on suunniteltu etsimään kehosta myeloomasoluja ja sitoutumaan niihin. Kun monoklonaalinen vasta-aine on kiinnittynyt syöpäsoluihin, syöpälääke vapautuu ja tuhoaa syöpäsolut.

BLNREP-valmistetta käytetään multipple myelooma -nimisen luuydinsyövän hoitoon aikuisille.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan BLNREP-valmistetta

##### BLNREP-valmistetta ei saa antaa:

- jos olet allerginen belantamabimafodotiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).  
→ **Käänny lääkärin puoleen**, jos arvelet tämän koskevan sinua.

#### Varoitukset ja varotoimet

##### Silmäoireet

BLNREP voi aiheuttaa silmien kuivuutta, näön hämärtymistä tai muita silmäoireita.

Silmäsairauksien hoidon ammattilaisen on tutkittava silmäsi ennen BLNREP-hoidon aloittamista ja ennen kolmea seuraavaa annosta. Lääkäri saattaa teettää muitakin silmätutkimuksia BLNREP-hoidon aikana. Vaikka näkökykysi vaikuttaisi hyvältä, on tärkeää että tutkitut silmäsi BLNREP-hoidon aikana, koska jotkut muutokset voivat olla oireettomia ja ne voidaan havaita vain silmätutkimuksella.

- **Älä käytä piilolinsejä** hoidon aikana.

Lääkäri kehottaa sinua käyttämään *säilöntäaineettomia keinokyyneleitä* (silmätippoja) vähintään 4 kertaa vuorokaudessa hoidon aikana kostuttamaan ja voitelemaan silmiäsi. Käytä niitä ohjeiden mukaan.

Jos huomaat muutoksia näössäsi, lääkäri saattaa siirtää BLENREP-hoitoa tai muuttaa annosta tai pyytää sinua ottamaan yhteyttä silmäsairauksien hoidon ammattilaiseen. Lääkäri voi päättää BLENREP-hoidon lopettamisesta.

→ **Ota yhteys lääkäriin**, jos sinulla on näön hämärtymistä tai muita silmäoireita.

### Poikkeava mustelmien muodostuminen ja verenvuoto

BLENREP voi pienentää *verihiiutaleiksi* kutsuttujen verisolujen määrää. Verihiiutaleet edistävät veren hyytymistä.

Verihiiutaleiden niukkuuden (*trombosytopenian*) oireita ovat:

- epänormaalit mustelmat ihon alla,
- pitkittynyt verenvuoto verinäytteen oton jälkeen,
- nenä- tai ienverenvuoto tai vakavampi verenvuoto.

Lääkäri määrää verikokeita ennen BLENREP-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana normaalien verihiiutalearvojen varmistamiseksi.

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulle ilmaantuu epätavallista verenvuotoa tai mustelmien muodostumista tai jokin oire, joka huolestuttaa sinua.

### Infuusioreaktiot

BLENREP annetaan tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon. Osalle infuusioita saavista ilmaantuu *infuusioreaktioita*.

→ Ks. kohta 4, Infuusioreaktiot.

Jos BLENREP-infuusio tai jokin muu lääke on aiemmin aiheuttanut sinulle reaktion:

→ **Kerro asiasta lääkärille tai sairaanhoitajalle** ennen seuraavan infuusion antoa.

### Keuhkovaivat (pneumoniitti)

Joillekuille BLENREP-valmistetta saaneille on kehittynyt vaikea ja henkeä uhkaava keuhkotulehdus.

Keuhkotulehduksen mahdollisia oireita ovat esimerkiksi

- hengenahdistus
- rintakipu
- yskän alkaminen tai paheneminen.

Lääkäri voi päättää keskeyttää tai lopettaa BLENREP-hoidon, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulle kehittyy mitä tahansa keuhkovaivoja tai jokin hengitykseen liittyvä oire, joka huolestuttaa sinua.

### Lapset ja nuoret

Tämä lääke ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### Muut lääkevalmisteet ja BLENREP

→ **Kerro lääkärille**, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### Raskaus ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ **Kerro asiasta lääkärille** ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi:

- Lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen BLENREP-hoidon aloittamista.
- Sinun on käytettävä tehokasta **ehkäisyä** hoidon aikana ja 4 kuukautta viimeisen BLENREP-annoksen jälkeen.

Tätä lääkettä käyttäviä naisia, jotka toivovat saavansa lapsia, kehoitetaan hedelmällisyysneuvontaan ja harkitsemaan munasolujen/alkioiden pakastamisvaihtoehtoja ennen hoitoa.

Jos olet mies, joka voi siittää lapsia:

- Sinun on käytettävä tehokasta **ehkäisyä** hoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen BLENREP-annoksen jälkeen.

Tätä lääkettä saavia miehiä kehoitetaan siemennesteen pakastamiseen ja tallettamiseen ennen hoitoa.

### **Imetys**

- Imetys on kiellettyä hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen BLENREP-annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittykö lääkeaine rintamaitoon. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

BLENREP voi aiheuttaa näköoireita, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

- **Älä aja äläkä käytä koneita**, jos et ole varma, että lääke ei vaikuta näköösi. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

### **BLENREP sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten BLENREP-valmistetta annetaan**

Lääkäri määrää sopivan BLENREP-annoksen. Annos lasketaan painon mukaan.

Suosittelun BLENREP-annos on 2,5 mg painokiloa kohti. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon kolmen viikon välein.

Ennen infuusiota sinun on annosteltava silmiin voitelevia ja kosteuttavia silmätippoja (säilöntäaineettomia keinokäynteitä). Jatka silmätippojen käyttöä vähintään 4 kertaa vuorokaudessa BLENREP-hoidon ajan.

### **Jos saat enemmän BLENREP-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Lääkkeen antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja. On epätodennäköistä, että saat liikaa lääkettä (yliannostuksen), mutta jos näin kuitenkin käy, lääkäri tutkii sinut haittavaikutusten varalta.

### **Jos BLENREP-annos jää väliin**

On hyvin tärkeää käydä kaikilla hoitokäynneillä hoidon vaikutuksen varmistamiseksi. Jos hoitokäynti jää väliin, varaa seuraava mahdollisimman pian.

- Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden hoitokäynnin sopimiseksi.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

## Infuusioreaktiot

Osalle voi ilmaantua allergisen reaktion kaltaisia reaktioita infuusion yhteydessä. Reaktio ilmaantuu yleensä minuuttien tai tuntien kuluessa, mutta voi myös ilmaantua enimmillään 24 tunnin kuluttua hoidosta.

Oireita ovat:

- ihon punoitus
  - vilunväristykset
  - kuume
  - hengitysvaikeudet
  - nopea sydämen syke
  - verenpaineen aleneminen.
- ➔ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos epäilet reaktiota.

## Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

### Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- silmäoireet, mukaan lukien silmän sarveiskalvon häiriö (*keratopatia*), näön hämärtyminen ja silmien kuivuus.  
➔ **Lue kohta** ”Silmävaivat” tämän pakkausselosteen kohdasta 2.
- Verihiutaleiksi kutsuttujen, veren hyytymistä edistävien verisolujen niukkuus (*trombosytopenia*), joka aiheuttaa poikkeavaa mustelmien muodostumista ja verenvuotoa.  
➔ **Lue kohta** ”Poikkeava mustelmien muodostuminen ja verenvuoto” tämän pakkausselosteen kohdasta 2.
- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- kuume
- happea kuljettavien veren punasolujen niukkuus (*anemia*), joka aiheuttaa heikotusta ja väsymystä.
- veren valkosolujen niukkuus (lymfosytopenia, leukopenia, neutropenia).
- poikkeavat veren entsyymitasot, mikä viittaa maksaongelmiin (*aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyylitransferaasi*).
- pahoinvointi
- väsymys
- ripuli.

### Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- flunssa tai flunssan kaltaiset oireet kuten yskä, nuha tai kurkkukipu.
- oksentelu
- kreatiinifosfataasin epänormaalien korkeat pitoisuudet
- valoherkkyys (fotofobia)
- ärtyneet silmät
- vaahtoavalta tai kuplivalta näyttävä virtsa, joka viittaa virtsan suureen valkuaisainepitoisuuteen (*albuminuria*).

### Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- silmähaavaumat, joihin saattaa liittyä tulehdus (*haavainen ja infektiivinen sarveiskalvotulehdus*).

### Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- keuhkotulehdus (*pneumoniitti*)
- silmän sarveiskalvon heikentynyt herkkyys (*sarveiskalvon tuntoherkkyuden heikentyneisyys*).

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. BLENREP-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä BLENREP sisältää**

Vaikuttava aine on belantamabimafodotiini. Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 100 mg belantamabimafodotiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos sisältää 50 mg belantamabimafodotiinia millilitrassa.

Muut aineet ovat natriumsitraatti, sitruunahappo, trehalosidihydraatti, dinatriumedetaatti, polysorbaatti 80 (ks. kohta 2 ”BLENREP sisältää natriumia”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

BLENREP on valkoista tai keltaista jauhetta. BLENREP toimitetaan lasi-injektiopullossa, jossa on kumitulppa ja irrotettava muovikorkki. Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334  
info.lt@gsk.com

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 1 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVV}>.**

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

### **Vaiheittaiset ohjeet käyttöön ja käsittelyyn, käyttökuntoon saattamiseen ja annosteluun**

Annetun valmisteen kaupan nimi ja eränumero on kirjattava selvästi potilastietoihin.

#### Infuusionesteen valmistus

BLNREP on sytotoksinen syöpälääkevalmiste. Asianmukaisia käsittelytoimia on noudatettava. Annettavan liuoksen käyttökuntoon saattamisessa ja laimennuksessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Suosittelun BLNREP-annos on 2,5 mg/kg infuusiona laskimoon 3 viikon välein.

Laske annos (mg), tarvittavan liuosmäärän kokonaistilavuus (ml) ja tarvittava injektiopullomäärä potilaan todellisen painon (kg) perusteella.

#### Käyttökuntoon saattaminen

1. Ota BLNREP-injektiopullo(t) jääkaapista ja anna lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10 minuutin ajan.
2. Injisoi kuhunkin injektiopulloon 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, jotta pitoisuudeksi tulee 50 mg/ml. Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
3. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värivirheiden varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä, keltaista tai ruskeaa nestettä. Hävitä käyttökuntoon saatettu injektiopullo, jos havaitset muunlaisia vierashiukkasia kuin läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia.

#### Laimennusohjeet laskimoon antoa varten

1. Vedä kustakin injektiopullosta laskettuun annokseen tarvittava määrä liuosta.
2. Lisää tarvittava määrä BLNREP-liuosta infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 0,2–2 mg/ml. ÄLÄ RAVISTA.
3. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön käyttökuntoon saatettu BLNREP-liuos.

Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen antoa. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Laimennettua liuosta voidaan pitää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 6 tunnin ajan (mukaan lukien infuusioaika).

#### Anto-ohjeet

1. Anna laimennettu liuos vähintään 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon polyvinyylikloridista tai polyolefiinista valmistetuilla infuusiovälineillä.
2. Laimennettua liuosta ei tarvitse suodattaa. Jos laimennettu liuos kuitenkin suodatetaan, tähän suositellaan polyeetterisulfoni (PES) -pohjaista suodatinta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET  
MYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt belantamabimafodotiinia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista saatavilla olevat tiedot sarveiskalvon subbasaalisen hermopunoksen muutoksista ja sarveiskalvon tuntoherkkyyden heikkenemisestä, mukaan luettuina ajallinen- ja annosyhteys, haitan häviäminen altistuksen päättymisen jälkeen (positive de-challenge), ja kun otetaan huomioon uskottava vaikutusmekanismi, PRAC:n raporttija katsoo, että belantamabimafodotiinin ja sarveiskalvon subbasaalisen hermopunoksen muutosten ja sarveiskalvon tuntoherkkyyden heikkenemisen välillä on kohtuullinen syy-yhteys. PRAC:n raporttija toteaa, että belantamabimafodotiinia sisältävien tuotteiden valmistetietoja olisi vastaavasti muutettava.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Belantamabimafodotiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että belantamabimafodotiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa