

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

Blenrep 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Blenrep 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Belantamabimafodotiini on vasta-aine-lääkekonjugaatti, joka sisältää belantamabia. Belantamabi on B-solujen maturaatioantigeenille (BCMA) spesifinen, afukosyloitu, humanisoitu monoklonaalinen IgG1k-vasta-aine, joka tuotetaan rekombinantti-DNA-tekniikalla nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja joka on konjugoitu maleimidokaprolylimonometyyliauristiini F:ään (mcMMAF).

Blenrep 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektio-pullo sisältää 70 mg belantamabimafodotiinia.

Kun valmiste on saatettu käyttöön lisäämällä 1,4 ml injektioneiteisiin tarkoitettua vettä (välikonsentraatti), yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg belantamabimafodotiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo käyttöön saatettua liuosta sisältää 0,28 mg polysorbaatti 80:tä per 1,4 ml ruiskuun vedettävissä olevaa liuosta.

Blenrep 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektio-pullo sisältää 100 mg belantamabimafodotiinia.

Kun valmiste on saatettu käyttöön lisäämällä 2 ml injektioneiteisiin tarkoitettua vettä (välikonsentraatti), yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg belantamabimafodotiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo käyttöön saatettua liuosta sisältää 0,4 mg polysorbaatti 80:tä per 2 ml ruiskuun vedettävissä olevaa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Kylmäkuivattu valkoinen tai kellertävä jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Blenrep on tarkoitettu aikuisille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman multipppelin myelooman hoitoon

- yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, kun potilas on saanut ainakin yhtä aiempaa hoitoa
- yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa, kun potilas on saanut ainakin yhtä aiempaa hoitoa, joka on sisältänyt lenalidomidia.
-

4.2 Annostus ja antotapa

Blenrep-hoito toteutetaan multipppelin myelooman hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa.

Suosittelutukihoito

Silmähoidon ammattilaisen on tehtävä potilaalle silmätutkimus (mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus ja rakolamppututkimus) ennen kutakin neljästä ensimmäisestä Blenrep-annoksesta ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Blenrep-hoitoa jatketaan suositellun aikataulun mukaisesti, kunnes sairaus etenee tai kunnes ilmenee liiallista toksisuutta. Blenrep-valmistetta annetaan yhdistelmänä muiden hoitojen kanssa (ks. taulukko 1). Muiden Blenrep-valmisteen kanssa käytettävien valmisteiden osalta ks. kohta 5.1 ja kyseisen valmisteen voimassa oleva valmisteyhteenveto.

Taulukko 1: Blenrep-hoidon aloitusannoksen suositeltu aikataulu yhdistelmähoitossa muiden lääkevalmisteiden kanssa

| Yhdistelmähoito | Aloitusannoksen suositeltu aikataulu |
|---|--|
| Bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (BVD) ^a (hoitajakson pituus 3 viikkoa) | 2,5 mg/kg 3 viikon välein |
| Pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (BPD) (hoitajakson pituus 4 viikkoa) | Hoitajakso 1: 2,5 mg/kg kerta-annoksena Hoitajaksosta 2 alkaen: 1,9 mg/kg 4 viikon välein |

^a Bortetsomibia ja deksametasonia annetaan ensimmäisten 8 hoitajakson ajan.

Jos aikataulun mukainen Blenrep-annos jää väliin muista syistä kuin haittavaikutusten vuoksi, Blenrep-hoito suositellaan aloitettavan uudelleen seuraavan aikataulun mukaisen hoitajakson alusta.

Jos aikataulun mukainen Blenrep-annos jää väliin haittavaikutusten vuoksi, Blenrep-hoito suositellaan aloitettavan uudelleen seuraavan aikataulun mukaisen hoitajakson alusta sen jälkeen, kun haittavaikutus on korjaantunut (ks. taulukko 3).

Annosmuutokset

Annosmuutoksia tarvitaan lähes kaikilla potilailla turvallisuuden ja siedettävyyden hallitsemiseksi. Blenrep-annosten pienentäminen esitetään taulukossa 2. Haittavaikutusten yhteydessä tehtäviksi suositellut muutokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 2: Blenrep-annosten pienentämisaikataulu

| | Yhdistelmähoito bortetsomibin ja deksametasonin kanssa | Yhdistelmähoito pomalidomidin ja deksametasonin kanssa |
|------------------------------|---|--|
| Aloitussuositellun aikataulu | 2,5 mg/kg 3 viikon välein | 2,5 mg/kg kerran jaksossa 1, sen jälkeen 1,9 mg/kg 4 viikon välein jaksosta 2 alkaen |
| Pienennetty annostaso 1 | 1,9 mg/kg 3 viikon välein | 1,9 mg/kg 8 viikon välein |
| Pienennetty annostaso 2 | NA ^a | 1,4 mg/kg 8 viikon välein |

NA = ei sovellettavissa.

^a Pienennettyä annostasoa 2 ei ole.

Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset

Silmätahtumien vaikeusaste arvioitiin silmätutkimuslöydösten perusteella. Löydöksiin sisältyivät sekä sarveiskalvon tutkimuslöydökset että paras korjattu näöntarkkuus (BCVA). Hoitavan lääkärin on arvioitava potilaan silmätutkimuslöydökset ennen Blenrep-annoksen määrittämistä.

Sarveiskalvojen tutkimuslöydöksiä voidaan havaita joko yhdessä tai ilman näöntarkkuuden muutoksia. Silmiin kohdistuvien haittavaikutusten vaikeusaste arvioidaan sen silmän perusteella, jossa haitat ovat vaikeammat, koska haitat eivät välttämättä ole molemmissa silmissä samanasteisia. Lääkärin on tärkeää ottaa annos siirtäminen ja annoksen pienennysten arvioinnissa huomioon sekä sarveiskalvojen tutkimuslöydökset että näöntarkkuuden muutokset ja ilmoitetut oireet.

Annosta ei saa suurentaa uudelleen, jos sitä on pienennetty silmiin kohdistuneen haittavaikutuksen perusteella. Jos annosta on pienennetty muun kuin silmiin kohdistuneen haittavaikutuksen takia, annoksen suurentamisen on perustuttava, mikäli mahdollista, kliiniseen arvioon.

Taulukko 3: Suositeltavat annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

| Haittavaikutus | Vaikeusaste^a | Suosittelava annosmuutos |
|--|--|---|
| Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ^b (ks. kohta 4.4) | <p>Lievä (vaikeusaste 1) <i>Sarveiskalvotutkimuksen löydös (löydökset)</i></p> <p>Lieväoireinen tai oireeton pinnallinen pistemäinen keratopatia, joka on vaikeutunut lähtötilanteesta</p> <p><i>Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos</i></p> <p>Snellen-näöntarkkuustestillä mitattu näöntarkkuus heikentynyt lähtötilanteesta 1 rivin verran</p> | Hoitoa jatketaan nykyisellä annoksella. |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Keskivaikea (vaikeusaste 2) <i>Sarveiskalvotutkimuksen löydös (löydökset)</i> Keskivaikea pinnallinen pistemäinen keratopatia, läiskämäiset mikrokystan kaltaiset kertymät, perifeerinen epiteelinalainen samentuminen tai uusi perifeerinen strooman samentuminen</p> <p><i>Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos</i> Näöntarkkuus heikentynyt lähtötilanteesta 2 riviä (ja Snellen-näöntarkkuustestillä mitattu näöntarkkuus on vähintään 20/200)</p> <p>tai</p> <p>Vaikea (vaikeusaste 3) <i>Sarveiskalvotutkimuksen löydös (löydökset)</i> Vaikea pinnallinen pistemäinen keratopatia, diffuusit mikrokystan kaltaiset kertymät, jotka ulottuvat sarveiskalvon keskiosaan, keskialueen epiteelinalainen samentuminen tai uusi keskialueen strooman samentuminen.</p> <p><i>Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos</i> Näöntarkkuus heikentynyt lähtötilanteesta 3:lta tai useammalla rivillä (ja Snellen-näöntarkkuustestillä mitattu näöntarkkuus on vähintään 20/200)</p> | <p>Hoito taudotetaan, kunnes sekä sarveiskalvotutkimuksen löydökset että parhaan korjatun näöntarkkuuden muutokset ovat korjaantuneet lieviksi tai lievää paremmiksi. Hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annostasolla 1 taulukon 2 mukaisesti. Jos ennen Bpd-hoitojakson 2 aloitusta havaitaan toksisuutta, Blenrep-annostusta pienennetään tasolle 1,9 mg/kg 4 viikon välein hoitojaksossa 2 ja kaikissa sitä seuraavissa hoitojaksoissa.</p> |
|--|---|--|

| Haittavaikutus | Vaikeusaste ^a | Suositeltava annosmuutos |
|---|---|--|
| | <p>Sarveiskalvon epiteelivaurio, kuten sarveiskalvon haavaumat, tai parhaan korjatun näöntarkkuuden heikkeneminen tasolle < 20/200 (vaikeusaste 4)</p> <p><i>Sarveiskalvotutkimuksen löydös (löydökset)</i> Sarveiskalvon epiteelivauriot, kuten sarveiskalvon haavaumat^b</p> <p><i>Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos</i> Snellen-näöntarkkuustestillä mitatun näöntarkkuuden heikkeneminen tasolle < 20/200.</p> | <p>Hoito tauotetaan, kunnes sekä sarveiskalvotutkimuksen löydökset että parhaan korjatun näöntarkkuuden muutokset ovat korjaantuneet lieviksi tai lievää paremmiksi. Hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annostasolla 1 BVd-hoidossa ja pienennetyllä annostasolla 2 BPd-hoidossa taulukon 2 mukaisesti, jos mahdollista.</p> <p>Jos oireet pahenevat eivätkä reagoi asianmukaiseen hoitoon, harkitaan hoidon lopettamista pysyvästi.</p> |
| Trombosytopenia ^c (ks. kohta 4.4) | Vaikeusaste 3 | <p>Ei verenvuotoa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jos potilaan saama Blenrep-annos on 2,5 mg/kg, sitä pienennetään tasolle 1,9 mg/kg. BVd-hoidossa voidaan tarvittaessa harkita paluuta aikaisempaan annokseen, kun trombosytopenia on lievittänyt vaikeusasteelle ≤ 2. • Jos potilaan saama annos on ≤ 1,9 mg/kg, hoitoa jatketaan samalla annoksella. <p>Verenvuoto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blenrep-hoito tauotetaan, kunnes trombosytopenia on lievittänyt vaikeusasteelle ≤ 2. Jos potilaan aiemmin saama Blenrep-annos oli 2,5 mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen annoksella 1,9 mg/kg. Jos potilaan saama annos oli ≤ 1,9 mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. <p>Harkitaan lisäksi tukihoitoja (esim. verensiirto) kliinisen tarpeen ja paikallisten käytäntöjen mukaisesti.</p> |

| Haittavaikutus | Vaikeusaste^a | Suosittelava annosmuutos |
|--|--------------------------------|--|
| | Vaikeusaste 4 | Hoito keskeytetään. Hoidon aloittamista voidaan harkita uudelleen, kun trombosytopenia on lieventynyt vaikeusasteelle ≤ 3 . Potilaalla ei saa olla hoidon uudelleenaloitushetkellä aktiivista verenvuotoa. Jos potilaan aiemmin saama Blenrep-annos oli 2,5 mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen annoksella 1,9 mg/kg. Jos potilaan saama annos oli $\leq 1,9$ mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. |
| Infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohta 4.4) | Vaikeusaste 2 | Infuusio tauotetaan ja potilaalle annetaan tukihoitoa. Kun oireet ovat korjaantuneet vaikeusasteelle ≤ 1 , infuusiota jatketaan ≥ 50 % pienemmällä nopeudella ja esilääkitystä voidaan harkita. |
| | Vaikeusaste 3 | Infuusio tauotetaan ja potilaalle annetaan tukihoitoa. Kun oireet ovat korjaantuneet, infuusiota jatketaan pienemmällä nopeudella. Myöhempien infuusioiden kohdalla harkitaan esilääkitystä. |
| | Vaikeusaste 4 | Blenrep-hoito lopetetaan pysyvästi. <ul style="list-style-type: none"> Jos potilaalle kehittyy anafylaktinen tai henkeä uhkaava infuusioreaktio, infuusion anto lopetetaan pysyvästi ja aloitetaan asianmukainen välitön hoito. |
| Pneumoniitti (ks. kohta 4.8) | Vaikeusaste ≥ 3 | Blenrep-hoito lopetetaan pysyvästi. |
| Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) | Vaikeusaste 3 | Blenrep-hoito tauotetaan, kunnes haitta on korjaantunut vaikeusasteelle ≤ 1 . Jos potilaan aiemmin saama Blenrep-annos oli 2,5 mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen annoksella 1,9 mg/kg. Jos potilaan saama annos oli $\leq 1,9$ mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. |
| | Vaikeusaste 4 | Harkitaan Blenrep-hoidon lopetusta pysyvästi. Jos hoitoa aiotaan jatkaa, Blenrep-hoito keskeytetään, kunnes haitta on korjaantunut vaikeusasteelle ≤ 1 . Jos potilaan aiemmin saama Blenrep-annos oli 2,5 mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen annoksella 1,9 mg/kg. Jos potilaan saama annos oli $\leq 1,9$ mg/kg, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. |

BPd = Belantamabimafodotiini pomalidomidin ja deksametasonin kanssa; Bvd = Blenrep bortetsomibin ja deksametasonin kanssa.

^a Muiden kuin silmiin kohdistuneiden haittavaikutusten vaikeusaste arvioitiin National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -luokituksen mukaan.

^b Sarveiskalvon vauriot saattavat edetä sarveiskalvon haavaumiksi. Silmähoidon ammattilaisen on hoidettava ne pikaisesti kliinisen tarpeen mukaan. Sarveiskalvon haavauma määritellään epiteelivaurioksi, johon liittyy epiteelinalainen stroomainfiltraatio.

^c Hoidon jatkamista nykyisellä annoksella voidaan harkita, jos trombosytopenian katsotaan liittyvän potilaan tautiin, siihen ei liity verenvuotoa ja verihiutalearvo korjautuu verensiirrolla tasolle $> 25 \times 10^9/l$.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ≥ 65 -vuotiaille potilaille ei suositella (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä (eGFR 60–89 ml/min), keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min) tai vaikea (eGFR < 30 ml/min eikä dialyysihoidon tarvetta) munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti (eGFR < 15 ml/min ja dialyysihoidon tarve) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo > viitealueen yläraja [ULN] – $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ minkä tahansa ASAT-arvon yhteydessä tai kokonaisbilirubiiniarvo $\leq \text{ULN}$ ja ASAT > ULN). Valmisteen käytöstä on vain vähän annossuositusten antamista tukevia tietoja potilailta, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo > $1,5 \times \text{ULN}$ – $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ minkä tahansa ASAT-arvon yhteydessä), ja potilailta, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo > $3,0 \times \text{ULN}$ minkä tahansa ASAT-arvon yhteydessä); Blenrep-valmistetta saa antaa näille potilaille vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollisia riskejä suurempi (ks. kohta 5.2).

Paino

Blenrep-annos perustuu lähtötilanteen todelliseen painoon. Valmistetta on tutkittu 37–170 kg painavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Jos potilaan paino muuttuu hoidon aikana > 10 %, annos on laskettava uudelleen antohetken todellisen painon mukaan.

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Blenrep-valmistetta pediatriisille potilaille uusiutuneen tai refraktorisen multippelin myelooman hoitoon.

Antotapa

Blenrep on tarkoitettu vain laskimoinfuusioon, ja se annetaan laskimoinfuusiopumpulla noin 30 minuutin aikana käyttäen polyvinyylikloridista tai polyolefiinista valmistettuja infuusiovälineitä. Jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyvä reaktio, antoaika voidaan pidentää yli 30 minuuttiin, kunhan kokonaiskäyttöaika (joka sisältää myös annoksen valmisteluun ja antoon käytetyn ajan) ei ylitä sallittua 6:ta tuntia.

Blenrep-valmistetta ei saa antaa laskimoinjektiona eikä laskimoboluksena.

Blenrep on laimennettava ennen antoa.

Laimennettua liuosta ei tarvitse suodattaa. Jos laimennettu liuos kuitenkin suodatetaan, tähän suositellaan 0,2 μm :n tai 0,22 μm :n polyeetterisulfoni (PES) -pohjaista suodatinta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta, ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavista varotoimista, lääkevalmisteen käsittelystä ja injektioipullojen hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys 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.

Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset

Blenrep-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia (esim. näön sumentumista, silmien kuivuutta, silmien ärsytystä ja valoherkkyyttä). Yleisimmin ilmoitettuja sarveiskalvotutkimuslöydöksiä ovat pinnallinen pistemäinen keratopatia, mikrokystamaiset epiteelimuutokset sekä samentumat, joihin saattaa liittyä näöntarkkuuden muutoksia tai muita oireita. Kliinisesti merkitykselliset näöntarkkuuden muutokset saattavat vaikeuttaa ajamista ja koneidenkäyttöä väliaikaisesti (ks. kohdat 4.7 ja 4.8). Potilaita on kehoitettava välttämään väliaikaisesti ajamista ja koneidenkäyttöä sekä muita vastaavia toimia, jos näköoireita ilmenee (ks. kohta 4.7), sekä ilmoittamaan ripeästi kaikista mahdollisista näkökyvyn muutoksista. Säännöllistä silmähoidon ammattilaisen seuranta suositellaan.

Lääkärin on kehoitettava potilasta kertomaan kaikista silmäoireista. Potilaalle on tehtävä silmätutkimus, mukaan lukien näöntarkkuuden tutkimus ja rakolamppututkimus, ennen kutakin neljästä ensimmäisestä Blenrep-annoksesta ja hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Potilasta on kehoitettava käyttämään säilöntäaineettomia keinokynneitä vähintään 4 kertaa vuorokaudessa hoidon ajan. Potilaan on vältettävä piilolinssien käyttöä hoidon loppuun asti. Terapeuttisia piilolaseja voidaan käyttää silmähoidon ammattilaisen ohjeiden mukaan.

Jos potilaalla ilmenee sarveiskalvotutkimuslöydöksiä (keratopatiat, kuten pinnallinen pistemäinen keratopatia, tai mikrokystamaiset kertymät), joihin saattaa liittyä näöntarkkuuden muutoksia, annostuksen muuttaminen (annon siirtäminen ja/tai annoksen pienentäminen) tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen löydösten vaikeusasteesta riippuen (ks. taulukko 3).

Tapauksia, joihin liittyy sarveiskalvon hypoestesiaa aiheuttavia sarveiskalvon subbasaalisen hermopunoksen muutoksia (esim. hermosäikeiden fragmentaatiota ja katoa), sekä sarveiskalvon haavaumatapauksia (haavainen ja infektiivinen keratiitti) on raportoitu (ks. kohta 4.8). Silmähoidon ammattilaisen on hoidettava ne pikaisesti kliinisen tarpeen mukaan. Blenrep-hoito on keskeytettävä, kunnes sarveiskalvon haavauma on parantunut (ks. taulukko 3).

Trombosytopenia

Blenrep-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu trombosytopeniatapahtumia (trombosytopeniaa ja verihitalemäärän pienenemistä). Trombosytopenia saattaa johtaa vakaviin verenvuototapahtumiin, kuten maha-suolikanavan verenvuotoon ja kallonsisäiseen verenvuotoon (ks. kohta 4.8).

Täydellinen verenkuvasta (sisältäen valkosolujen erittelylaskennan ja verihitalearvot) on tutkittava säännöllisesti hoidon aikana. Potilaita, joille kehittyy vaikeusasteen 3 tai 4 trombosytopenia tai joilla on samanaikainen antikoagulanttihoito, on mahdollisesti seurattava tiheämmin ja antoa on tarvittaessa siirrettävä tai annosta pienennettävä (ks. taulukko 3). Tukihoidoja (esim. verihitalesiirrot) voidaan antaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Blenrep-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita. Valtaosa infuusioon liittyneistä reaktioista oli vaikeusastetta 1 tai 2 ja korjaantui saman päivän aikana (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy infuusion aikana vaikeusasteen ≥ 2 infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä oireiden vaikeusasteesta riippuen. Potilaalle aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito, ja infuusiohoitoa jatketaan hitaammalla

infuusionopeudella, jos potilaan tila on vakaa. Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen ≥ 2 infuusion liittyvä reaktio, myöhempien infuusioiden kohdalla harkitaan esilääkitystä (ks. taulukko 3).

Pneumoniitti

Blenrep-valmisteen käytön yhteydessä on todettu pneumoniittitapauksia, myös kuolemaan johtaneita tapahtumia. Jos potilaalla ilmenee uusia tai pahenevia selittämättömiä keuhko-oireita (esim. yskää tai hengenahdistusta), hänet on arvioitava mahdollisen pneumoniitin poissulkemiseksi. Jos potilaalla epäillään vaikeusasteen ≥ 3 pneumoniittia tai se todetaan, on suositeltavaa lopettaa Blenrep-hoito ja aloittaa asianmukainen hoito.

B-hepatiittiviruksen uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen (HBV) uudelleenaktivoituminen on mahdollista potilailla, joita hoidetaan B-soluja vastaan kohdennetuilla lääkevalmisteilla kuten Blenrep-valmisteella. Joissain tapauksissa tämä saattaa aiheuttaa fulminantin hepatiitin, maksan vajaatoiminnan ja kuoleman. Jos on näyttöä HBV-serologian positiivisuudesta, HBV:n uudelleenaktivoitumisen kliinisiä ja laboratorioviitteitä on seurattava kliinisten suositusten mukaisesti. Jos potilaan HBV aktivoituu uudelleen Blenrep-hoidon aikana, Blenrep-hoito on lopetettava ja potilasta on hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaatti 80:tä (E433), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Yksi 70 mg:n injektiopullo sisältää 0,28 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per 1,4 ml käyttökuntoon saatettua ruiskuun vedettävissä olevaa liuosta, ja yksi 100 mg:n injektiopullo sisältää 0,4 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per 2 ml käyttökuntoon saatettua ruiskuun vedettävissä olevaa liuosta.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Saatavilla olevien *in vitro* ja kliinisten tietojen perusteella farmakokineettisten tai farmakodynaamisten yhteisvaikutusten riski belantamabimafodotiinin käytön yhteydessä on pieni. Kliinisissä farmakokinetiikan arvioinneissa, jotka koskivat belantamabimafodotiinin käyttöä yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin, pomalidomidin ja/tai deksametasonin kanssa, ei todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia belantamabimafodotiinin ja näiden pienimolekyylisten lääkevalmisteiden välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisilla ja miehillä

Naiset

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen Blenrep-hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Blenrep-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miehet

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

Raskaus

Belantamabimafodotiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Sytotoksisen komponentin, monometyyliauristatiini F:n (MMAF), vaikutusmekanismin perusteella belantamabimafodotiini voi aiheuttaa alkio- ja sikiöhaittoja, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3). Ihmisen immunoglobuliinin tiedetään läpäisevän istukan, joten belantamabimafodotiinin (IgG) kulkeutuminen äidistä kehittyvään sikiöön on mahdollista (ks. kohta 5.3).

Blenrep-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei hyöty äidille ole suurempi kuin mahdolliset riskit sikiölle. Jos hoitoa on annettava raskaana olevalle naiselle, hänelle on kerrottava selkeästi sikiöön kohdistuvista mahdollisista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö belantamabimafodotiini ihmisillä äidinmaitoon. Immunoglobuliini G:tä (IgG) esiintyy äidinmaidossa pieninä määrinä. Koska belantamabimafodotiini on humanisoitu monoklonaalinen IgG-vasta-aine ja ottaen huomioon sen vaikutusmekanismin belantamabimafodotiini saattaa mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia hoitoa saavien naisten imettämille vauvoille.

Blenrep-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana ja imetystä on vältettävä vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Blenrep-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimistä saatujen tutkimuslöydösten ja vaikutusmekanismin perusteella belantamabimafodotiini saattaa heikentää lisääntymiskykyisten naisten ja miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

Näin ollen lääkäri voi neuvoa Blenrep-hoitoa saavia ja myöhemmin lapsia haluavia miehiä ja naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, hedelmällisyyden säilyttämiseen liittyen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Blenrep-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita Blenrep-hoidon aikana, koska valmiste voi vaikuttaa näköön ja saattaa näöntarkkuuden muutosten ja muiden silmiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet) olivat sarveiskalvon tutkimuslöydökset (kuten keratopatia) (84 %), näöntarkkuuden heikkeneminen (81 %), trombosytopenia (62 %), näön sumentuminen (52 %), silmien kuivuus (36 %), rikantunne silmissä (32 %), valoherkkyys (30 %), silmien ärsytys (28 %), neutropenia (27 %), anemia (23 %), ripuli (23 %), neuropatiat (23 %) ja silmäkipu (21 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (kaikki asteet) olivat keuhkokuume (9 %), kuume (4 %), COVID-19 (3 %), COVID-19-keuhkokuume (3 %) ja trombosytopenia (2 %).

Hoidon lopetti haittavaikutuksen takia 24 % tutkittavista. Yleisin hoidon lopetukseen johtanut haittavaikutus oli silmätaapahdus (7 %).

Annosta pienennettiin haittavaikutuksen takia 63 %:lla tutkittavista. Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat silmätapahtuma (39 %), trombosytopenia (12 %), verihiutalemäärän pieneneminen (6 %), unettomuus (5 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (5 %), perifeerinen neuropatia (5 %), neutropenia (4 %), uupumus (3 %) ja neutrofiilimäärän pieneneminen (2 %).

Annoksen antoa siirrettiin haittavaikutuksen takia 83 %:lla tutkittavista. Yleisimmät annon siirtämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat silmätapahtumat (67 %), trombosytopenia (16 %), COVID-19 (11 %), verihiutalemäärän pieneneminen (8 %), neutropenia (8 %), ylähengitystieinfektio (7 %), keuhkokuume (7 %), ripuli (4 %), kuume (4 %), neutrofiilimäärän pieneneminen (4 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (4 %), keuhkoputkentulehdus (3 %), COVID-19:ään liittyvä keuhkokuume (3 %), kaihi (3 %), perifeerinen neuropatia (3 %) ja ALAT-arvon suureneminen (3 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kaikista syistä johtuneiden haittatapahtumien yleisyyteen multipplel myeloomaa sairastavilla, belantamabimafodotiinihoitoa saaneilla potilailla. Yleisyydet perustuvat sellaisten haittatapahtumien yleisyyteen, joiden osalta syy-yhteyttä lääkevalmisteen ja haittatapahtuman välillä pidetään huolellisen arvioinnin perusteella vähintään kohtuullisen mahdollisena.

Belantamabimafodotiinin turvallisuutta on arvioitu yli 7 500:lla multipplel myeloomaa sairastaneella potilaalla. Näistä potilaista 516 sai belantamabimafodotiinia osana kolmoisyhdistelmähoitoa DREAMM-6- (vaiheen 1/2 avoin annostutkimus), DREAMM-7- ja DREAMM-8-tutkimuksissa ja 312 monoterapiana DREAMM-2- ja DREAMM-3-tutkimuksissa. Lisäksi arvioinneissa on mukana valmistetta markkinoilletulon jälkeen saaneita potilaita.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4 elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100, < 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Taulukko 4: Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet belantamabimafodotiinia multipplel myelooman hoitoon

| Elinjärjestelmä-luokka | Haittavaikutus | Yleisyys | Ilmaantuvuus (%) | |
|------------------------|--|-------------------|----------------------|-------------------|
| | | | Kaikki vaikeusasteet | Vaikeusasteet 3–4 |
| Infektiot | COVID-19 | Hyvin yleinen | 18 | 3 |
| | Ylähengitystieinfektio | Hyvin yleinen | 15 | < 1 |
| | Keuhkokuume | Hyvin yleinen | 13 | 7 |
| | Virtsatieinfektio | Yleinen | 9 | 2 |
| | Keuhkoputkentulehdus | Yleinen | 5 | < 1 |
| | COVID-19-keuhkokuume | Yleinen | 3 | 2 |
| | B-hepatiittiviruksen uudelleenaktivoituminen | Melko harvinainen | < 1 | < 1 |

| Elinjärjestelmä-luokka | Haittavaikutus | Yleisyys | Ilmaantuvuus (%) | |
|---|--|-------------------|----------------------|-------------------|
| | | | Kaikki vaikeusasteet | Vaikeusasteet 3–4 |
| Veri ja imukudos | Trombosytopenia ^a | Hyvin yleinen | 62 | 47 |
| | Neutropenia ^b | Hyvin yleinen | 27 | 22 |
| | Anemia | Hyvin yleinen | 23 | 12 |
| | Lymfopenia ^c | Hyvin yleinen | 10 | 7 |
| | Leukopenia ^d | Yleinen | 9 | 4 |
| | Kuumeinen neutropenia | Yleinen | 1 | 1 |
| Immuunijärjestelmä | Hypogammaglobulinemia | Yleinen | 2 | < 1 |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahalun heikentyminen | Yleinen | 8 | < 1 |
| Psyykkiset häiriöt | Unettomuus | Hyvin yleinen | 13 | 1 |
| Hermosto | Neuropatiat ^e | Hyvin yleinen | 23 | 2 |
| Silmät | Sarveiskalvon tutkimuslöydökset (kuten keratopatia) ^{f,g} | Hyvin yleinen | 84 | 62 |
| | Näöntarkkuuden heikentyminen ^f | Hyvin yleinen | 81 | 50 |
| | Näön sumentuminen | Hyvin yleinen | 52 | 13 |
| | Silmien kuivuus | Hyvin yleinen | 36 | 5 |
| | Rikantunne silmässä | Hyvin yleinen | 32 | 2 |
| | Valoherkkyys | Hyvin yleinen | 30 | 1 |
| | Silmien ärsytys | Hyvin yleinen | 28 | 3 |
| | Silmäkipu | Hyvin yleinen | 21 | < 1 |
| | Kaihi | Hyvin yleinen | 13 | 4 |
| | Näön heikentyminen | Yleinen | 8 | 5 |
| | Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen | Yleinen | 5 | < 1 |
| | Diplopia | Yleinen | 3 | < 1 |
| | Silmien kutina | Yleinen | 2 | < 1 |
| | Epämukava tunne silmissä | Yleinen | 1 | < 1 |
| | Sarveiskalvon haavauma ^h | Yleinen | 1 | < 1 |
| Sarveiskalvon hypoestesia | Tuntematon | – | – | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yskä | Hyvin yleinen | 11 | < 1 |
| | Hengenahdistus | Yleinen | 9 | 1 |
| | Pneumoniitti | Melko harvinainen | < 1 | < 1 |
| Ruoansulatuselimi- stö | Ripuli | Hyvin yleinen | 23 | 2 |
| | Pahoinvointi | Hyvin yleinen | 17 | < 1 |
| | Ummetus | Hyvin yleinen | 15 | < 1 |
| | Oksentelu | Yleinen | 7 | < 1 |
| Maksa ja sappi | ASAT-arvon suureneminen | Hyvin yleinen | 15 | 2 |
| | ALAT-arvon suureneminen | Hyvin yleinen | 13 | 3 |
| | GGT-arvon suureneminen | Hyvin yleinen | 11 | 5 |
| | Portosinusoidaalinen verisuonihäiriö ⁱ | Melko harvinainen | < 1 | < 1 |

| Elinjärjestelmä- luokka | Haittavaikutus | Yleisyys | Ilmaantuvuus (%) | |
|--|--|---------------|------------------------------|------------------------|
| | | | Kaikki vaikeus- asteet | Vaikeus- asteet 3–4 |
| Iho ja ihonalainen kudos | Ihottuma | Yleinen | 4 | < 1 |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Nivelkipu | Hyvin yleinen | 11 | < 1 |
| | Selkäkipu | Hyvin yleinen | 11 | 1 |
| | Kreatiinikinaasiarvon kohoaminen | Yleinen | 3 | 1 |
| Munuaiset ja virtsatiet | Albuminuria ^d | Yleinen | 3 | < 1 |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Uupumus | Hyvin yleinen | 19 | 3 |
| | Kuume | Hyvin yleinen | 18 | < 1 |
| | Astenia | Yleinen | 6 | 1 |
| Vammat, myrkytykset ja hoito- komplikaatiot | Infuusioon liittyvät reaktiot ^k | Hyvin yleinen | 11 | < 1 |

^a Sisältää seuraavat: trombosytopenia ja verihiutalemäärän pieneneminen.

^b Sisältää seuraavat: neutropenia ja neutrofiilimäärän pieneneminen.

^c Sisältää seuraavat: lymfopenia ja lymfosyttimäärän pieneneminen.

^d Sisältää seuraavat: leukopenia ja valkosolumäärän pieneneminen.

^d Sisältää seuraavat: perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen neuropatia, neuralgia, polyneuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, tuntoaistin menetys ja perifeerinen sensomotorinen neuropatia.

^f Perustuu silmätutkimuksen löydöksiin.

^g Sisältää seuraavat: pinnallinen pistemäinen keratopatia, mikrokystamaiset epiteelimuutokset, pistemäinen pyörteinen värjäytyminen (stippled vortex staining pattern) epiteelinalainen samentuminen, sarveiskalvon epiteelivauriot ja strooman samentuminen, johon voi liittyä näöntarkkuuden muutoksia.

^h Sisältää seuraavat: infektiivinen keratiitti ja ulseratiivinen keratiitti.

ⁱ Oireita ja löydöksiä voivat olla mm. poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, portaalihypertensio, laskimolaajentumat ja askites.

^j Sisältää seuraavat: albuminuria, albumiinin esiintyminen virtsassa, virtsan albumiini-kreatiini-suhteen suureneminen ja mikroalbuminuria.

^k Sisältää haittavaikutukset, joiden on katsottu liittyneen infuusioon. Infuusioon liittyviä reaktioita saattavat olla esimerkiksi kuume, vilunväristykset, ripuli, pahoinvointi, astenia, hypertensio, letargia ja takykardia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset

Kun kolmessa tutkimuksessa (DREAMM-6 [vaiheen 1/2 avoin annostutkimus], DREAMM-7 ja DREAMM-8) annettiin belantamabimafodotiinia yhdistelmänä muiden hoitojen kanssa (n = 516), tutkimusten yhdistetyssä aineistossa ilmoitettiin silmätapahtumia, mm. silmätutkimuslöydöksiä ja silmiin kohdistuneita haittavaikutuksia. Yleisimmät (> 25 %) silmätapahtumat olivat näöntarkkuuden heikkeneminen (90 %), sarveiskalvon tutkimuslöydökset silmätutkimuksissa (89 %), näön sumentuminen (62 %), silmien kuivuus (44 %), rikantunne silmässä (40 %), valoherkkyys (37 %), silmien ärsytys (35 %) ja silmäkipu (27 %).

Sarveiskalvon tutkimuslöydökset (keratopatiat, kuten pinnallinen pistemäinen keratopatia, ja mikrokystamaiset kertymät) ilmoitettiin silmätutkimusten perusteella, ja ne olivat vaikeusastetta 1 5 %:lla, vaikeusastetta 2 14 %:lla, vaikeusastetta 3 59 %:lla ja vaikeusastetta 4 12 %:lla potilaista.

Sarveiskalvon haavaumia (ulseratiivinen ja infektiivinen keratiitti) ilmoitettiin < 1 %:lla potilaista (n = 5). Vähintään yksi sarveiskalvon tutkimuslöydös tai parhaaseen korjattuun näöntarkkuuteen liittyvä tapahtuma (vaikeusaste ≥ 2) ilmoitettiin 86 %:lla potilaista.

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto näön heikkenemisestä potilailla, joiden näkö oli lähtötilanteessa normaali (Snellen-näöntarkkuustestillä mitattu näöntarkkuus 20/25 tai parempi ainakin toisessa silmässä), sekä sarveiskalvon tutkimuslöydöksistä yhdistetyissä tiedoissa belantamabimafodotiinin käytöstä yhdistelmänä muiden hoitojen kanssa.

Taulukko 5: Ensimmäisten silmätapahtumien keston ja korjaantumisen mediaani kliinisissä tutkimuksissa (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; N = 516)

| | Parhaan korjatun näöntarkkuuden bilateraalinen korjaantuminen | | Sarveiskalvon tutkimuslöydökset (vaikeusasteen 2+ tapahtumat) |
|---|---|---------------------|---|
| | 20/50 tai huonompi | 20/200 tai huonompi | |
| Potilaat, joilla todettiin tapahtuma, n (%) | 161 (31) | 8 (2) | 423 (82) |
| Mediaaniaika ensimmäiseen ilmaantumiseen (vrk) | 85 | 99 | 43 |
| Ensimmäinen tapahtuma koheni ^a , n (%) | 155 (96) | 8 (100) | NA |
| Ensimmäinen tapahtuma korjaantui ^b , n (%) | 145 (90) ^c | 6 (75) ^c | 355 (84) ^d |
| Mediaaniaika ensimmäisen tapahtuman korjaantumiseen, vrk (vaihteluväli) | 57 (8–908) | 86,5 (22–194) | 106 (8–802) |
| Ensimmäinen tapahtuma meneillään ^b , n (%) | 16 (10) | 2 (25) | 68 (16) |
| Hoitoa jatketaan ja seuranta meneillään, n (%) | 3 (2) | – | 4 (< 1) |
| Hoito lopetettu ja seuranta meneillään, n (%) | 2 (1) | – | 8 (2) |
| Hoito lopetettu ja seuranta päättynyt, n (%) | 11 (7) | 2 (25) | 56 (13) |

NA = ei sovellettavissa.

^a Kohenemisen määritelmä: ei enää 20/50 tai 20/200 tai huonompi vähintään yhdessä silmässä.

^b Tiedonkeruun katkaisuhetkellä (DREAMM-6: 28.2.2023; DREAMM-7: 2.10.2023; DREAMM-8: 29.1.2024).

^c Parhaan korjatun näöntarkkuuden korjaantumisen määritelmä: 20/25 tai parempi vähintään yhdessä silmässä.

^d Sarveiskalvotutkimuslöydösten korjaantumisen määritelmä: silmätutkimuslöydösten perusteella vaikeusaste ≤ 1 .

Infuusioon liittyvät reaktiot

DREAMM-6-, DREAMM-7- ja DREAMM-8-tutkimuksissa (n = 516) infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli 6 %. Lähes kaikki ilmoitetut infuusioon liittyvät reaktiot olivat vaikeusastetta 1 (2 %) tai vaikeusastetta 2 (4 %); < 1 %:lla esiintyi vaikeusasteen 3 infuusioon liittyvä reaktio. Yksi potilas lopetti hoidon infuusioon liittyvien reaktioiden takia. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli 4 % ensimmäisen, < 1 % toisen ja 2 % myöhempien infusioiden yhteydessä. Infuusioon liittyvät reaktiot saatiin hallintaan 3 %:lla tapahtuman saaneista potilaista annosta pienentämällä ja 41 %:lla antoa siirtämällä. 50 % tarvitsi lisäesilääkitystä.

Trombosytopenia

DREAMM-6-, DREAMM-7- ja DREAMM-8-tutkimuksissa (n = 516), trombosytopenisiä tapahtumia (trombosytopenia ja verihiutalemäärän pieneneminen) todettiin 74 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 2

trombosytopeenisiä tapahtumia todettiin 10 %:lla, vaikeusasteen 3 tapahtumia 26 %:lla ja vaikeusasteen 4 tapahtumia 33 %:lla potilaista. Kliinisesti merkittävää verenvuotoa (vaikeusaste ≥ 2) todettiin 5 %:lla potilaista, joilla oli samanaikaisesti pienentynyt verihutalemäärä (vaikeusasteet 3–4). Näitä kliinisesti merkittäviä verenvuototapahtumia olivat trombosytopenia, verihutalemäärän pieneneminen, nenäverenvuoto, virtsateiden verenvuoto, peräpukamien verenvuoto, mahasuolikanavan verenvuoto, suun verenvuoto, aivoverenvuoto ja hematuria, ja ne olivat vaikeusastetta 2 < 1 %:lla, vaikeusastetta 3 2 %:lla, vaikeusastetta 4 3 %:lla ja vaikeusastetta 5 < 1 %:lla potilaista. Mediaaniaika trombosytopenian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 8 vuorokautta (vaihteluväli 1–659). Ensimmäisen trombosytopenian mediaanikesto oli 15 vuorokautta (vaihteluväli 1–361). Trombosytopenia saatiin hallintaan 35 %:lla tapahtuman saaneista potilaista annosta pienentämällä ja 44 %:lla antoa siirtämällä. 2 %:lla hoito oli lopetettava pysyvästi.

Infektiot

DREAMM-6-, DREAMM-7- ja DREAMM-8-tutkimuksissa (n = 516) COVID-19 ilmoitettiin 23 %:lla potilaista. COVID-19 oli vaikeusastetta 3 4 %:lla ja vaikeusastetta 4 < 1 %:lla potilaista. COVID-19 johti kuolemaan < 1 %:lla potilaista. 16 %:lla potilaista tapahtuma johti annon siirtämiseen ja < 1 %:lla hoidon lopettamiseen pysyvästi.

DREAMM-6-, DREAMM-7- ja DREAMM-8-tutkimuksissa (n = 516) keuhkokuume ilmoitettiin 18 %:lla potilaista. Keuhkokuume oli vaikeusastetta 3 9 %:lla ja vaikeusastetta 4 < 1 %:lla potilaista. Keuhkokuumetapahtumista 2 % johti kuolemaan, < 1 % annoksen pienentämiseen, 11 % annon siirtämiseen ja 2 % hoidon lopettamiseen pysyvästi.

DREAMM-6-, DREAMM-7- ja DREAMM-8-tutkimuksissa (n = 516) COVID-19-keuhkokuume ilmoitettiin 5 %:lla potilaista. COVID-19-keuhkokuume oli vaikeusastetta 3 3 %:lla ja vaikeusastetta 4 < 1 %:lla potilaista. COVID-19-keuhkokuume johti kuolemaan 1 %:lla potilaista. 4 %:lla potilaista tapahtuma johti annon siirtämiseen ja < 1 %:lla hoidon lopettamiseen pysyvästi.

Iäkkäät

DREAMM-6-, DREAMM-7- ja DREAMM-8-tutkimusten (n = 516) potilaista 226 oli < 65-vuotiaita, 211 oli 65 – < 75-vuotiaita ja 79 oli ≥ 75 -vuotiaita. Vakava haittatapahtuma todettiin 45 %:lla < 65-vuotiaista, 60 %:lla 65 – < 75-vuotiaista ja 56 %:lla ≥ 75 -vuotiaista potilaista. Yleisin vakava haittavaikutus oli keuhkokuume, joka todettiin 9 %:lla < 65-vuotiaista, 17 %:lla 65 – < 75-vuotiaista ja 9 %:lla ≥ 75 -vuotiaista potilaista.

Silmätapahtumia (vaikeusaste 3 tai 4) todettiin 76 %:lla < 65-vuotiaista, 79 %:lla 65 – < 75-vuotiaista ja 71 %:lla ≥ 75 -vuotiaista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Belantamabimafodotiinin yliannostukseen ei ole olemassa spesifiä vastalääkettä. Jos epäillään yliannostusta, potilasta on seurattava haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta ja asianmukainen tukihoido on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Belantamabimafodotiini on humanisoitu monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine, joka on konjugoitu sytotoksiseen aineeseen, mcMMAF:iin. Belantamabimafodotiini sitoutuu solun pinnan BCMA-antigeeniin ja siirtyy nopeasti solun sisään. Kasvainsolun sisällä sytotoksinen aine (cys-mcMMAF) vapautuu ja häiritsee mikrotubulusverkostoa, mikä johtaa solusyklin pysähtymiseen ja apoptoosiin. Lisäksi vasta-aine tehostaa immuunijärjestelmän efektorisolujen rekrytoitumista ja aktivaatiota, jolloin kasvainsoluja tuhoutuu vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden ja fagosytoosin kautta. Belantamabimafodotiinin aiheuttamaan apoptoosiin liittyy immunogeenisen solukuoleman markkereita, mikä saattaa osaltaan vaikuttaa kasvainsoluihin kohdistuvaan adaptiiviseen immuunivasteeseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Belantamabimafodotiini tai cys-mcMMAF ei aiheuttanut merkittävää QTc-ajan pidentymistä (> 10 ms), kun annostus oli enintään 3,4 mg/kg 3 viikon välein.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita havaittiin harvoin. Näyttää läikevasta-aineiden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei todettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

DREAMM-7: belantamabimafodotiini yhdistelmähoitona bortetsomibin ja deksametasonin kanssa
Belantamabimafodotiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoidossa bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (BVd) tutkittiin vaiheen 3 satunnaistetussa (1:1), avoimessa monikeskustutkimuksessa multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, joiden tauti oli uusiutunut vähintään yhden aiemman hoitolinjan jälkeen.

BVd-ryhmän potilaat (N = 243) saivat 2,5 mg/kg belantamabimafodotiinia infuusiona laskimoon 3 viikon välein kunkin hoitajakson päivänä 1, 1,3 mg/m² bortetsomibia (ihon alle) hoitajaksojen 1–8 päivinä 1, 4, 8 ja 11 (hoitajakson pituus 21 vrk) ja 20 mg deksametasonia (infuusiona laskimoon tai suun kautta) bortetsomibin antopäivänä sekä sitä seuraavana päivänä. Daratumumabi, bortetsomibi ja deksametasoni (DVd) -ryhmän potilaat (N = 251) saivat 16 mg/kg daratumumabia (laskimoon) 21 vrk:n hoitajaksoissa: kerran viikossa hoitajaksoissa 1–3 ja 3 viikon välein hoitajaksoissa 4–8. Deksametasonin ja bortetsomibin antoaikataulut olivat kummassakin ryhmässä samat. Hoitoa jatkettiin kummassakin ryhmässä taudin etenemiseen, potilaan kuolemaan, liialliseen toksisuuteen, suostumuksen peruutukseen tai tutkimuksen päättymiseen asti. Potilaat ositettiin tutkimushaaroihin Revised International Staging System (R-ISS) -riskiluokituksen aiemman bortetsomibialtistuksen ja aiempien hoitolinjojen lukumäärän mukaan.

Tärkeimmät tutkimukseenottokriteerit olivat International Myeloma Working Group (IMWG) -työryhmän kriteerien mukaan vahvistettu multipplin myelooman diagnoosi, vähintään yksi aiempi hoitolinja multipplisiin myeloomaan ja dokumentoitu taudin eteneminen viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaita ei otettu tutkimukseen, jos he eivät sietäneet bortetsomibia, tauti oli reagoimaton kahdesti viikossa annetulle bortetsomibihoidolle he olivat saaneet aiemmin BCMA:han kohdistuvaa hoitoa heillä oli parhaillaan asteen ≥ 2 perifeerinen neuropatia tai neuropaattista kipua tai heillä oli parhaillaan sarveiskalvon epiteelisairaus pinnallista pistemäistä keratopatiaa lukuunottamatta.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo (PFS), jonka sokkoutettu riippumaton arviointitoimikunta (IRC) arvioi multipelin myelooman IMWG-kriteerien mukaisesti.

Teho arvioitiin DREAMM-7-tutkimuksessa yhteensä 494 potilaan osalta. Potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja ominaisuudet olivat samankaltaiset kummassakin ryhmässä, ja niitä olivat: mediaani-ikä 65 vuotta (36 % 65–74-vuotiaita ja 14 % ≥ 75-vuotiaita); 55 % miehiä, 45 % naisia; 83 % valkoihoisia, 12 % aasialaisia, 4 % mustaihoisia, < 1 % etnisesti monitaustaisia; seulontavaiheessa R-ISS-riskiluokitus I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 %:lla suuri sytogeneettinen riski, aiempien hoitolinjojen lukumäärän mediaani 1; 8 %:lla ekstramedullaarinen tauti (EMD); hoitoa saaneiden (N = 488) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 (48 %), 1 (48 %) tai 2 (4 %). BVd-ryhmän potilaista 90 % oli saanut aiemmin proteasomin estäjähoitoa (bortetsomibi, karfiltsomibi, iksatsomibi), 81 % immunomodulaattorihoitoa (lenalidomidi, talidomidi, pomalidomidi) ja 67 % autologisen kantasolusiirron. Potilaista 9 %:lla tauti oli reagoimaton proteasomin estäjähoidolle ja 39 %:n immunomodulaattorihoitolle. DVd-ryhmän potilaista 86 % oli saanut aiemmin proteasomin estäjähoitoa (bortetsomibi, karfiltsomibi, iksatsomibi), 86 % immunomodulaattorihoitoa (lenalidomidi, talidomidi, pomalidomidi) ja 69 % autologisen kantasolusiirron. Potilaista 10 %:n tauti oli reagoimaton proteasomin estäjähoidolle ja 41 %:n immunomodulaattorihoitolle.

Belantamabimafodotiinia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevä parannus etenemisvapaassa elossaolossa (PFS), kokonaielossaolossa (OS) ja minimaalisen jäännöstaudin (MRD) suhteen negatiivisten potilaiden osuudessa verrattuna daratumumabiin, bortetsomibiin ja deksametasoniin. Taulukossa 6 ja kuvissa 1 ja 2 esitetään tehotulokset ensimmäisen välianalyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisupäivä 2.10.2023), paitsi kokonaielossaolon osalta, jonka tiedot esitetään toisen välianalyysin tiedonkeruun katkaisupäivältä (7.10.2024).

Taulukko 6: Tehotulokset DREAMM-7-tutkimuksessa

| | Belantamabimafodotiini + bortetsomibi ja deksametasoni (BVd)^a N = 243 | Daratumumabi + bortetsomibi ja deksametasoni (DVd)^a N = 251 |
|--|---|---|
| Ensisijainen päätetapahtuma | | |
| Etenemisvapaa elossaolo (PFS)^b | | |
| Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma todettiin | 91 (37) | 158 (63) |
| Mediaani, kk (95 %:n lv) ^c | 36,6 (28,4– ei saavutettu) | 13,4 (11,1–17,5) |
| Riskitiheyssuhde (95 %:n lv) ^d | 0,41 (0,31–0,53) | |
| p-arvo ^e | < 0,00001 | |
| Toissijaiset päätetapahtumat | | |
| Kokonaielossaolo (OS) | | |
| Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma todettiin | 68 (28) | 103 (41) |
| Mediaani, kk (95 %:n lv) ^c | Ei saavutettu (ei saavutettu – ei saavutettu) | 36,6 (41– ei saavutettu) |
| Riskitiheyssuhde (95 %:n lv) ^d | 0,58 (0,43–0,79) | |
| p-arvo | 0,00023 | |
| Minimaalinen jäännöstauti (MRD), negatiivisten potilaiden osuus^{b,f,g} | | |
| Prosenttiosuus potilaista (95 %:n lv) | 24,7 (19,4–30,6) | 9,6 (6,2–13,9) |
| p-arvo ^h | < 0,00001 | |

lv = luottamusväli

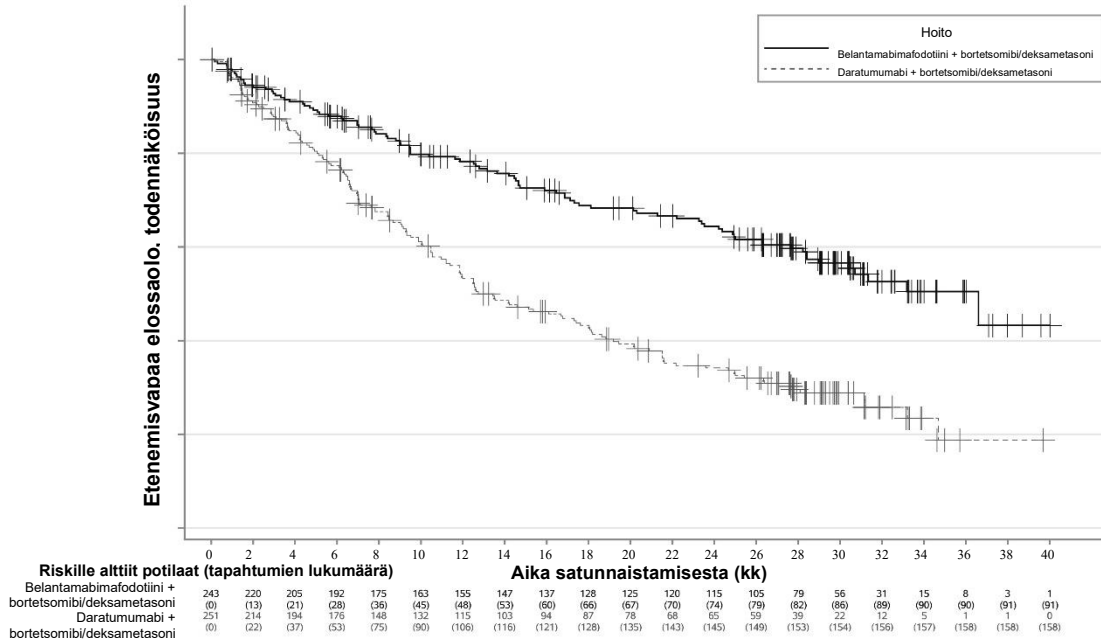
^a Tehotiedot perustuvat hoitoaikkeen mukaiseen populaatioon (ITT-populaatio).

^b Vasteen arvioi riippumaton arviointitoimikunta IMWG-kriteerien perusteella.

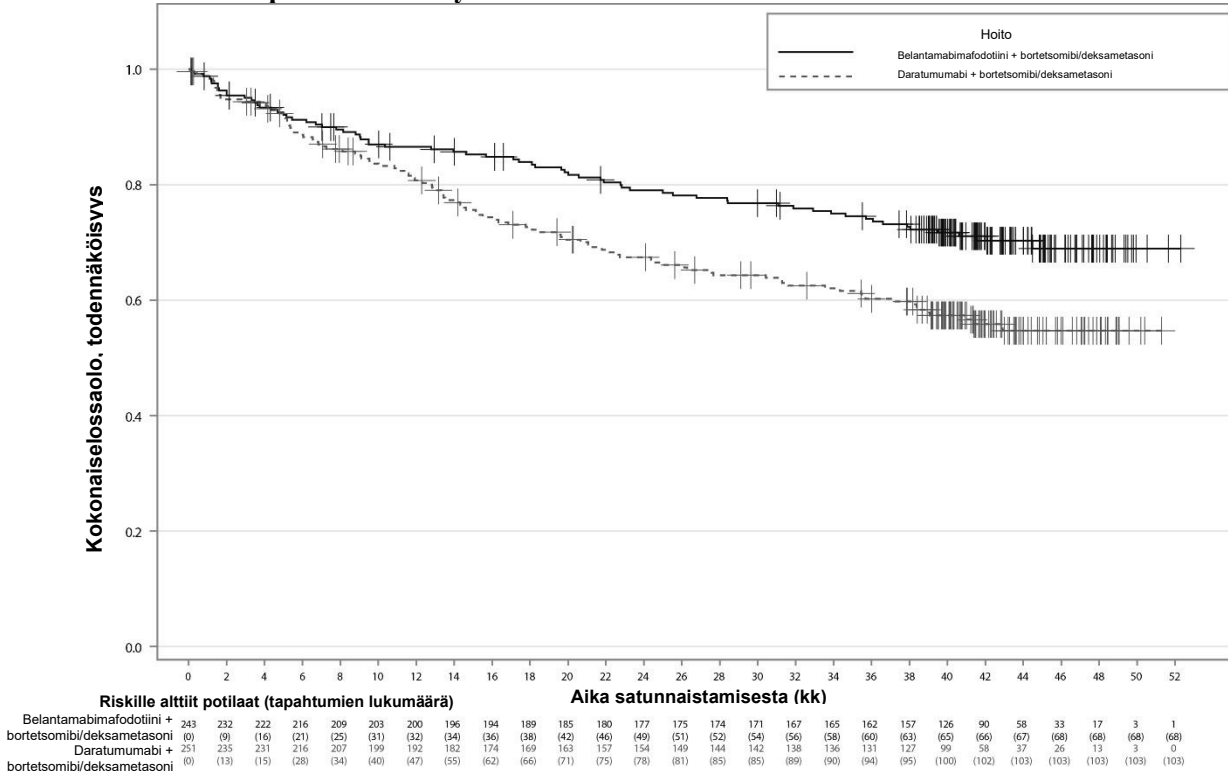
^c Laskettu Brookmeyerin ja Crowleyen menetelmällä.

- ^d Stratifioidun Coxin regressiomallin perusteella.
- ^e Yksisuuntainen p-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin.
- ^f Potilailla, jotka saivat vähintään täydellisen vasteen.
- ^g Arvioitiin Next Generation Sequencing (NGS) -menetelmällä 10^{-5} :n kynnsarvolla.
- ^h Kaksisuuntainen p-arvo perustuu stratifioituun Cochran–Mantel–Haenszel-testiin.

Kuva 1: Kaplan–Meier-käyrä etenemisvapaasta elossaolosta riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana DREAMM-7-tutkimuksessa



Kuva 2: Kaplan–Meier-käyrä kokonaiselossaolosta DREAMM-7-tutkimuksessa



DREAMM-8: Belantamabimafodotiini yhdistelmähoitona pomalidomidin ja deksametasonin kanssa Belantamabimafodotiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoitossa pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (BPd) tutkittiin vaiheen 3 satunnaistetussa (1:1), avoimessa

monikeskustutkimuksessa multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joiden tauti oli uusiutunut vähintään yhden aiemman hoitolinjan jälkeen, joka on sisältänyt lenalidomidia.

BPd-ryhmän potilaat (N = 155) saivat 2,5 mg/kg belantamabimafodotiinia infuusiona laskimoon kerran ensimmäisenä päivänä hoitajaksolla 1 (hoitajakson pituus 28 vrk) ja sen jälkeen 1,9 mg/kg belantamabimafodotiinia infuusiona laskimoon 4 viikon välein toisesta hoitajaksosta eteenpäin päivänä 1 (hoitajakson pituus 28 vrk), 4 mg pomalidomidia (suun kautta) päivinä 1–21 ja 40 mg deksametasonia suun kautta päivinä 1, 8, 15 ja 22 kaikissa hoitajaksoissa (hoitajakson pituus 28 vrk). Pomalidomidi, bortetsomibi ja deksametasoni (Pvd) -ryhmän potilaat (N = 147) saivat 4 mg pomalidomidia suun kautta kaikkien hoitajaksojen päivinä 1–14 3 viikon hoitajaksoissa (hoitajakson pituus 21 vrk) ja 1,3 mg/m² bortetsomibia ihon alle hoitajaksojen 1–8 päivinä 1, 4, 8 ja 11 ja hoitajaksojen ≥ 9 päivinä 1 ja 8 (hoitajakson pituus 21 vrk). Deksametasonia annettiin 20 mg suun kautta bortetsomibin antopäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Kummassakin ryhmässä deksametasoniannos pienennettiin puoleen ≥ 75-vuotiailla potilailla. Hoitoa jatkettiin kummassakin ryhmässä taudin etenemiseen, liialliseen toksisuuteen, suostumuksen peruutukseen, toisen syöpähoidon aloittamiseen tai tutkimuksen päättymiseen / potilaan kuolemaan asti. Potilaat ositettiin tutkimushaaroihin aiempien hoitolinjojen lukumäärän, aiemman bortetsomibialistuksen, aiemman anti-CD38-hoidon ja International Staging System (ISS) -riskiluokituksen mukaan.

Tärkeimmät tutkimukseenottokriteerit olivat IMWG:n kriteerien mukaan vahvistettu multippelin myelooman diagnoosi, vähintään yksi aiempi hoitolinja multippeliin myeloomaan, joka on sisältänyt lenalidomidia, ja dokumentoitu taudin eteneminen viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaita ei otettu tutkimukseen, jos he olivat saaneet aiemmin pomalidomidihoitoa tai eivät sietäneet sitä, jos he olivat saaneet aiemmin BCMA:han kohdistuvaa hoitoa tai jos heillä oli parhaillaan sarveiskalvon sairaus pinnallista pistemäistä keratopatiaa lukuunottamatta.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo (PFS), jonka sokkoutettu riippumaton arviointitoimikunta arvioi multippelin myelooman IMWG-kriteerien mukaisesti.

Teho arvioitiin DREAMM-8-tutkimuksessa yhteensä 302 potilaan osalta. Potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja ominaisuudet olivat samankaltaiset kummassakin ryhmässä, ja niitä olivat: mediaani-ikä 67 vuotta (43 % 65–74-vuotiaita ja 18 % ≥ 75-vuotiaita); 60 % miehiä, 40 % naisia; 86 % valkoihoisia, 12 % aasialaisia, < 1 % Havaijin tai muiden Tyynenmeren saarten alkuperäisväestöä, < 1 % etnisesti monitaustaisia; seulontavaiheessa ISS-riskiluokitus I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 %:lla suuri sytogeneettinen riski, aiempien hoitolinjojen lukumäärän mediaani 1; 10 %:lla ekstramedullaarinen tauti (EMD); hoitoa saaneiden (N = 295) ECOG-toimintakykyluokka 0 (55 %), 1 (42 %) tai 2 (3 %). BPd-ryhmän potilaista 100 % oli saanut aiemmin immunomodulaattorihoitoa (lenalidomidi, talidomidi), 90 % proteasomin estäjähoitoa (bortetsomibi, karfiltsomibi, iksatsomibi), 25 % anti-CD38-hoitoa (daratumumabi, isatuksimabi) ja 64 % autologisen kantasolusiirron. Potilaista 82 %:n tauti oli reagoimaton immunomodulaattorihoidolle, 26 %:n proteasomin estäjähoidolle ja 23 %:n anti-CD38-hoidolle. Pvd-ryhmän potilaista 100 % oli saanut aiempaa immunomodulaattorihoitoa (lenalidomidi, talidomidi), 93 % oli saanut aiemmin proteasomin estäjähoitoa (bortetsomibi, karfiltsomibi, iksatsomibi), 29 % anti-CD38-hoitoa (daratumumabi, isatuksimabi, anti-CD38) ja 56 % autologisen kantasolusiirron. Potilaista 76 %:n tauti oli reagoimaton immunomodulaattorihoidolle, 24 %:n proteasomin estäjähoidolle ja 24 %:n anti-CD38-hoidolle.

Belantamabimafodotiinia yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevä parannus etenemisvapaassa elossaolossa (PFS) kokonaispopulaatioissa verrattuna daratumumabiin, bortetsomibiin ja deksametasoniin. Taulukossa 7 ja kuvissa 3 ja 4 esitetään tehutulokset ensimmäisen väliallysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisupäivä 29.1.2024).

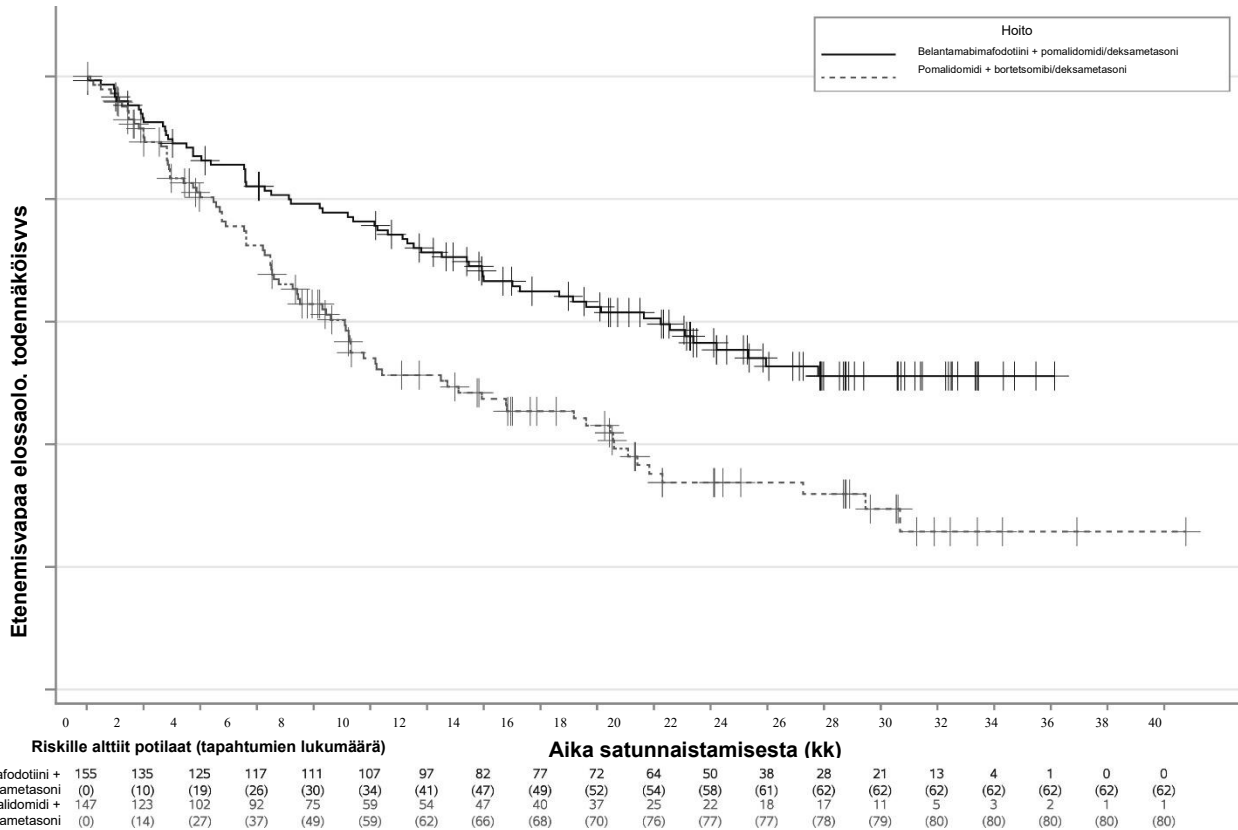
Taulukko 7: Tehotulokset DREAMM-8-tutkimuksessa

| | Belantamabimafodotiini + pomalidomidi ja deksametasoni (BPd)^a N = 155 | Pomalidomidi + bortetsomibi ja deksametasoni (PVd)^a N = 147 |
|--|---|---|
| Ensisijainen päätetapahtuma | | |
| Etenemismvapaa elossaolo (PFS)^b | | |
| Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma todettiin | 62 (40) | 80 (54) |
| Mediaani, kk (95 %:n lv) ^{c,d,e} | Ei saavutettu (20,6– ei saavutettu) | 12,7 (9,1–18,5) |
| Riskitiheysuhde (95 %:n lv) ^f | 0,52 (0,37–0,73) | |
| p-arvo ^g | < 0,001 | |
| Toissijaiset päätetapahtumat^h | | |
| Kokonaiselossaolo (OS) | | |
| Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma todettiin | 49 (32) | 56 (38) |
| Mediaani, kk (95 %:n lv) ^c | Ei saavutettu (33– ei saavutettu) | Ei saavutettu (25,2– ei saavutettu) |
| Riskitiheysuhde (95 %:n lv) ^f | 0,77 (0,53–1,14) | |
| Minimaalinen jäännöstauti (MRD), negatiivisten potilaiden osuus^{b,i,j} | | |
| Prosenttiosuus potilaista (95 %:n lv) | 23,9 (17,4–31,4) | 4,8 (1,9–9,6) |

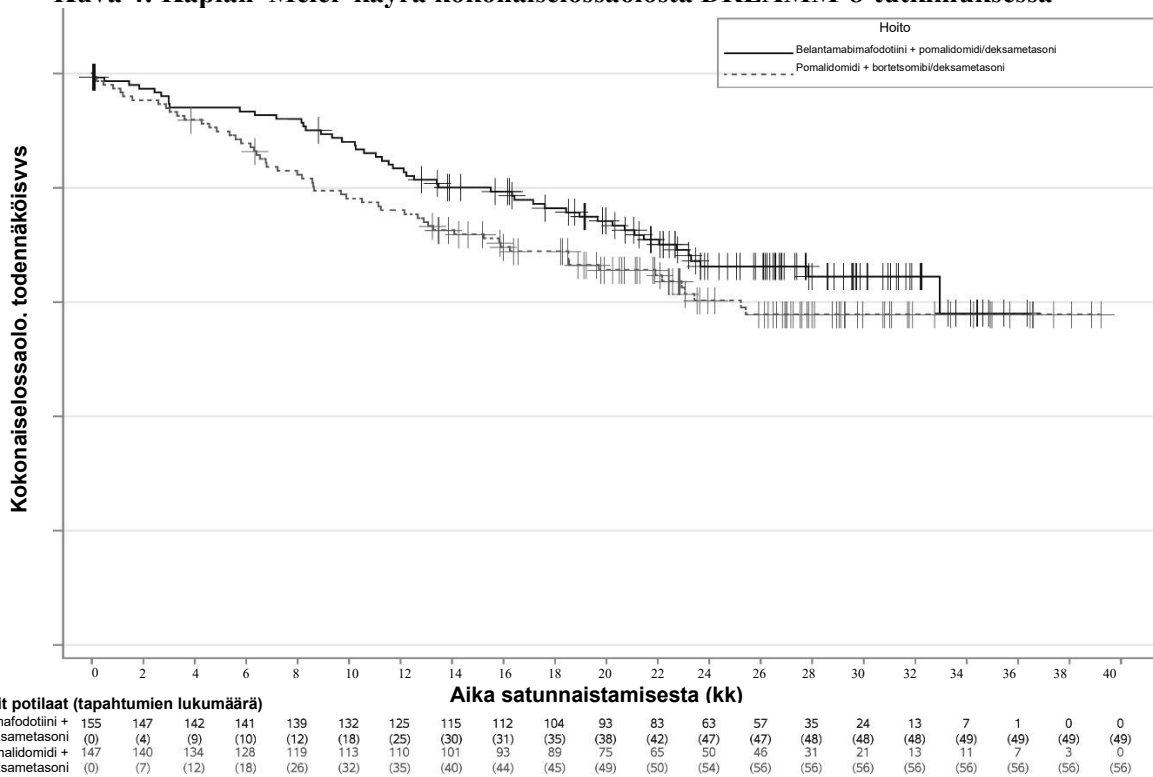
lv = luottamusväli

^a Tehotiedot perustuvat hoitoaikkeen mukaiseen populaatioon (ITT-populaatio).^b Vasteen arvioi riippumaton arviointitoiminta IMWG-kriteerien perusteella.^c Laskettu Brookmeyerin ja Crowley'n menetelmällä.^d Seurannan mediaanikesto oli 21,8 kk.^e Tiedonkeruun katkaisupäivän ajankohtana (29.1.2024).^f Stratifioidun Coxin regressiomallin perusteella.^g Yksisuuntainen p-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin.^h Tulokset eivät ole saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä.ⁱ Potilailta, jotka saivat vähintään täydellisen tai paremman vasteen.^j Arvioitiin Next Generation Sequencing (NGS) -menetelmällä 10⁻⁵:n kynnsarvolla.

Kuva 3: Kaplan-Meier-käyrä etenemisvapaa elossaolosta riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana DREAMM-8-tutkimuksessa



Kuva 4: Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselossaolosta DREAMM-8-tutkimuksessa



Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Blenrep-valmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 tiedot käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vasta-aine–lääkekonjugaatti belantamabimafodotiinin enimmäispitoisuus saavutettiin infuusion päättyessä tai pian sen jälkeen ja cys-mcMMAF:n huippupitoisuus noin 24 tunnin kuluttua annosta.

Taulukossa 8 esitetään belantamabimafodotiinin farmakokinetiikka ensimmäisen 3 viikon hoitojakson lopussa, kun valmistetta annettiin 2,5 mg/kg hoitojakson 1 päivänä 1.

Taulukko 8: Belantamabimafodotiinin farmakokinetiikka ensimmäisen 3 viikon hoitojakson lopussa^a

| | AUC ^b | C _{avg21} | C _{max} | C _{tau} |
|----------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ADC (%) | 3 950 mikrog•h/ml (30,6) | 7,83 mikrog/ml (30,6) | 43,7 mikrog/ml (22,1) | 2,03 mikrog/ml (62,5) |
| cys-mcMMAF (%) | 94,2 ng•h/ml (42,3) | 0,243 ng/ml (42,4) | 0,976 ng/ml (45,3) | – |

ADC = vasta-aine–lääkekonjugaatti; AUC = käyrän alle jäävä pinta-ala;

C_{avg21} = belantamabimafodotiinin keskipitoisuus 21 vrk:n aikana; C_{max} = enimmäispitoisuus plasmassa; C_{tau} = pitoisuus annosvälin lopussa.

^a Tiedot esitetty geometrisena keskiarvona (%CV) populaatiofarmakokinetiikan mallien perusteella.

^b Vasta-aine–lääkekonjugaatin AUC on AUC_(päivät 0-21) ja cys-mcMMAF:n AUC on AUC_(päivät 0-7)

Belantamabimafodotiinin kertyminen oli vähäistä tai kohtalaista (hoitojakson 3 suhdeluku hoitojaksoon 1 oli C_{max}-arvon osalta 1,13 ja AUC-arvon osalta 1,58) ja cys-mcMMAF:n kertyminen oli merkityksetöntä kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen perusteella, kun hoitoa annettiin 3 viikon välein.

Jakautuminen

Cys-mcMMAF:n sitoutuminen proteiineihin oli vähäistä ja pitoisuusriippuvaista ihmisen plasmassa *in vitro* (70 % sitoutumatonta, kun pitoisuus oli 5 ng/ml).

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella belantamabimafodotiinin jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (geometrinen CV%) oli vakaassa tilassa 10,8 l (22 %).

Biotransformaatio

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

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa osoitettiin, että cys-mcMMAF ei ole sytokromi P450 -entsyymien estäjä, induktori eikä herkkä substraatti mutta on orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien OATP1B1 ja OATP1B3, monilääkeresistenssiproteiinien MRP1, MRP2 ja MRP3 ja sappisuolapumpun (BSEP) substraatti ja P-glykoproteiinin (P-gp) mahdollinen substraatti. Kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia näiden entsyymien estäjien tai induktorien ja kuljettajaproteiinien kanssa ei ole odotettavissa.

Eliminaatio

Belantamabimafodotiinia monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden lääkevalmisteiden kanssa saaneiden potilaiden populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella belantamabimafodotiinin alkuvaiheen systeemisen puhdistuman geometrinen keskiarvo (geometrinen CV%) oli 0,901 l/vrk (40 %) ja eliminaation puoliintumisaika 13 vrk (26 %). Hoidon jälkeen vakaan tilan puhdistuma oli 0,605 l/vrk (43 %) eli noin 33 % pienempi kuin alkuvaiheen systeeminen puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika oli 17 vrk (31 %).

Virtsaan muuttumattomana erittyneen cys-mcMMAF:n osuus ei ollut merkittävä (noin 18 % annoksesta) hoitajakson 1 annoksen jälkeen, eikä muita MMAF-metaboliitteja havaittu.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Belantamabimafodotiinin farmakokinetiikka on suositelluilla annosalueilla annosriippuvainen ja puhdistuma pienenee ajan myötä.

Erytisyryhmät

Iäkkäät

Iältään 32–89-vuotiaiden potilaiden populaation perusteella ikä ei ollut merkittävä tekijä populaatiofarmakokinetiikan analyyseissa.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (eGFR 15–29 ml/min, n = 8), belantamabimafodotiinin C_{\max} -arvo oli 23 % pienempi ja $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo 16 % pienempi verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 60 ml/min, n = 8). Cys-mcMMAF:n C_{\max} -arvo oli 56 % pienempi ja $AUC_{(0-168h)}$ -arvo 44 % pienempi verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali tai joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Munuaistoiminta (eGFR 12–150 ml/min) ei ollut merkittävä tekijä populaatiofarmakokinetiikan analyyseissa, jotka koskivat potilaita, joiden munuaistoiminta oli normaali, sekä potilaita, joilla oli lievä (eGFR 60–89 ml/min), keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min, ei dialyysin tarvetta). Vaikutusta belantamabimafodotiinin farmakokinetiikkaan ei todettu potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti (eGFR < 15 ml/min, dialyysin tarve, n = 5).

Belantamabimafodotiini ei todennäköisesti poistu dialyysissä molekyylikokonsa vuoksi. Vaikka vapaa cys-mcMMAF on mahdollista poistaa dialyysillä, systeeminen cys-mcMMAF-altistus on erittäin pieni, eikä sen ole osoitettu liittyvän valmisteen tehoon tai turvallisuuteen altistus-vasteanalyyseissa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group -työryhmän luokituksen mukainen maksan toiminta ei ollut merkittävä tekijä populaatiofarmakokinetiikan analyyseissa, jotka koskivat potilaita, joiden maksatoiminta oli normaali, sekä potilaita, joilla oli lievä (kokonaisbilirubiini $> 1,0 - \leq 1,5 \times ULN$ [viitealueen yläraja] minkä tahansa ASAT-arvon yhteydessä tai kokonaisbilirubiini $\leq ULN$ ja ASAT $> ULN$) tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,5 - \leq 3 \times ULN$ minkä tahansa ASAT-arvon yhteydessä). Populaatiofarmakokinetiikan analyyseista on saatavilla vain vähän tietoja potilaista, joilla on keskivaikea (n = 5) tai vaikea (n = 1, kokonaisbilirubiini $> 3 \times ULN$ minkä tahansa ASAT-arvon yhteydessä) maksan vajaatoiminta.

Paino

Paino (37–170 kg) oli merkittävä tekijä populaatiofarmakokinetiikan analyyseissa, mutta sen vaikutus korjataan painoon perustuvalla annostuksella (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia ja/tai farmakologia eläimillä

Kun rotille ja apinoille annettiin prekliinisissä tutkimuksissa annoksia, joiden aiheuttama altistus vastasi kliinisen suositusannoksen 2,5 mg/kg aiheuttamaa altistusta, tärkeimmät (suoraan belantamabimafodotiiniin liittyvät) haittalöydökset olivat maksaentsyymiarvojen suureneminen, johon saattoi liittyä maksasolunekroosia, kun annos oli ≥ 10 mg/kg rotilla ja ≥ 3 mg/kg apinoilla, ja alveolien makrofagimäärän suureneminen, johon liittyi eosinofiilista materiaalia keuhkoissa, kun annos oli ≥ 3 mg/kg (vain rotilla). Useimmat eläimillä tehdyt löydökset liittyivät sytotoksiseen lääkekonjugaattiin. Rotalla todetut kiven ja keuhkojen histopatologiset muutokset eivät olleet korjautuvia.

Rotalla ja kaniinilla havaittiin yksittäisten solujen nekroosia sarveiskalvon epiteelissä ja/tai sarveiskalvon epiteelisolujen mitoosin lisääntymistä. Kaniinilla havaittiin sarveiskalvon strooman inflammaatiota, joka korreloi pinnalliseen samentumaan ja vaskularisaatioon. Belantamabimafodotiinin soluunottoa tapahtui kaikkialla elimistössä mekanismilla, joka ei liittynyt BCMA-reseptorin ilmentymiseen solukalvolla.

Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Belantamabimafodotiini oli genotoksinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä *in vitro* mikrotuma-seulontakokeessa, mikä on linjassa cys-mcMMA:n farmakologisen vaikutuksen kanssa, joka aiheuttaa mikrotubulusten häiriön ja johtaa aneuploidiaan.

Belantamabimafodotiinia koskevia karsinogeenisuustutkimuksia tai defintiivisiä genotoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuus

Belantamabimafodotiinin mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen tai kehitykseen ei ole tutkittu eläimillä. Konjugaatin vaikutusmekanismi perustuu nopeasti jakautuvien solujen tuhoamiseen, joten sen voidaan ajatella vaikuttavan kehittyvään alkioon, jossa on nopeasti jakautuvia soluja. Myös naaraan itusolujen aneuploidian kautta välittyvien perinnöllisten muutosten riski on mahdollinen.

Eläimillä on todettu urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia ≥ 10 mg/kg:n 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

Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Trehaloosidihydraatti
Dinatriumedetaatti
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti)

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

Laimennettu liuos (infuusioneste)

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tuntia ennen antoa. Ei saa jäätyä. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

Laimennettua liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 6 tunnin ajan (sisältää infuusion keston).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Blenrep 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tyypin I lasinen 6 ml:n injektiopullo, joka sisältää 70 mg kuiva-ainetta ja jossa on bromobutyylikumitulppa, alumiininen päällyssinetti ja irrotettava muovikorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

Blenrep 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tyypin I lasinen 6 ml:n injektiopullo, joka sisältää 100 mg kuiva-ainetta ja jossa on bromobutyylikumitulppa, alumiininen päällyssinetti ja irrotettava muovikorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Blenrep-valmisteen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava varovaisuutta. Noudata syöpälääkevalmisteiden asianmukaisen käsittelyn ja hävittämisen toimintatapoja.

Infuusionesteen käyttökuntoon saattaminen

Blenrep on sytotoksinen syöpälääkevalmiste. Asianmukaisia toimintatapoja on noudatettava. Käytä aseptista tekniikkaa välikonsentraatin käyttökuntoon saattamisessa ja infuusionesteeksi laimentamisessa.

Laske annos (mg), infuusionesteen tarvittava kokonaistilavuus (ml) ja injektiopullojen tarvittava lukumäärä potilaan todellisen painon (kg) perusteella.

Käyttökuntoon saattaminen

1. Ota Blenrep-injektiopullo(t) jääkaapista ja anna lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 10 minuutin ajan.
2. Saata käyttökuntoon lisäämällä kuhunkin 70 mg:n injektiopulloon 1,4 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä pitoisuuteen 50 mg/ml. Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
Saata käyttökuntoon lisäämällä kuhunkin 100 mg:n injektiopulloon 2 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä pitoisuuteen 50 mg/ml. Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
3. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä, keltaista tai ruskeaa nestettä. Hävitä käyttökuntoon saatettu liuos, jos havaitset muunlaisia vierashiukkasia kuin läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia.

Laimennusohjeet laskimoon antoa varten

1. Vedä kustakin injektiopullostas laskettuun annokseen tarvittava määrä liuosta.
2. Lisää tarvittava määrä Blenrep-liuosta (välikonsentraatti) infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneitettä. Sekoita laimennettu liuos (infusioneste) kääntelemällä pussia varovasti. Infusionesteen lopullisen pitoisuuden on oltava 0,2–2 mg/ml. Älä ravista.
3. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäänyt käyttämätön käyttökuntoon saatettu Blenrep-välikonsentraatti.

Jos laimennettua liuosta (infusionestettä) ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen antoa. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Laimennettua liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 6 tunnin ajan (sisältää infuusion keston).

Anto-ohjeet

1. Anna laimennettu liuos noin 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon polyvinyylikloridista tai polyolefiinista valmistetuilla infuusiövälineillä. Jos antoaika pidennetään yli 30 minuuttiin, sallittua 6 tunnin käytön aikaista säilytysaikaa ei saa ylittää. Tämä aika sisältää myös annoksen valmisteluun ja antoon käytetyn ajan.
2. Laimennettua liuosta ei tarvitse suodattaa. Jos laimennettu liuos kuitenkin suodatetaan, tähän suositellaan 0,2 µm:n tai 0,22 µm:n polyeetterisulfoni (PES) -pohjaista suodatinta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Blenrep 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/25/1948/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://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**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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/EY 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 moduulissa 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

Ennen Blenrep-valmisteeseen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämedioista ja jakelukanavista, ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Blenrep on markkinoilla, kaikille otaksuttavasti Blenrep-valmistetta määrääville tai toimittaville terveydenhuollon ammattilaisille ja Blenrep-valmistetta käyttäville potilaille on saatavilla tai toimitetaan seuraavat koulutusmateriaalit kansallisen toimivaltaisen viranomaisen hyväksymien jakelukanavien kautta:

- koulutusmateriaalit terveydenhuollon ammattilaisille
- koulutusmateriaalit potilaalle
- potilaskortti.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu koulutusmateriaali sisältää seuraavat olennaisimmat tiedot:

- Yksityiskohtaiset tiedot belantamabimafodotiinin silmävaikutuksista, myös asianmukainen vaikeusasteluokittelu
- Kuvaus silmätutkimuksista, jotka belantamabimafodotiinia saaville potilaille on tehtävä ennen kutakin ensimmäisistä neljästä belantamabimafodotiiniannoksesta ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan:
 - rakolamppututkimus, jolla saadaan yksityiskohtaista tietoa belantamabimafodotiinin silmävaikutuksista, kuten seuraavista sarveiskalvotutkimuslöydöksistä: pinnallinen pistemäinen keratopatia, mikrokystan kaltaiset epiteelimuutokset ja samentumat, joihin saattaa liittyä näöntarkkuuden muutoksia
 - parhaan korjatun näöntarkkuuden mittaaminen, jonka avulla voidaan mitata sarveiskalvolöydösten vaikutuksia näöntarkkuuteen.
- Tärkeimmät potilaan neuvonnassa kerrottavat asiat:
 - Potilaalle on kerrottava, että hoidon aikana saattaa esiintyä silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia.
 - Potilasta on kehoitettava käyttämään säilöntäaineettomia keinokyyneleitä vähintään 4 kertaa vuorokaudessa hoidon ajan.
 - Potilaan on vältettävä piilolinssien käyttöä hoidon loppuun asti.
 - Potilaan on otettava yhteys hematologiinsa/onkologiinsa, jos silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia kehittyi.

Potilaalle suunnattu koulutusmateriaali sisältää seuraavat olennaisimmat tiedot:

- Kuvaus belantamabimafodotiinin käytön yhteydessä ilmoitetuista silmäongelmista, joita hoidon aikana saattaa esiintyä.
- Silmätutkimukset on tehtävä ennen kutakin ensimmäisistä neljästä belantamabimafodotiiniannoksesta ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.
- Perustiedot silmän anatomiasta ja fysiologiasta sekä silmätutkimusten kuvaus.
- Jos potilaalla esiintyy silmäongelmia, belantamabimafodotiinin annostusta voi olla tarpeen muuttaa, mikä tarkoittaa joko annoksen pienentämistä tai annosvälin muuttamista. Lääkäri voi myös ohjata sinut silmähoidon ammattilaiselle.
- Kerro hematologillesi/syöpälääkäriillesi kaikista mahdollista aiemmista näkö- tai silmäongelmistasi.
- Jos huomaat näkömuutoksia belantamabimafodotiinihoidon aikana, ota yhteys hematologiisi/syöpälääkäriisi.
- Lääkäri kehottaa sinua käyttämään hoidon aikana säilöntäaineettomia silmätippoja, joita kutsutaan keinokyyneleiksi. Käytä niitä ohjeiden mukaan.
- Silmätippojen käytön ja vastaanottoaikojen seurantatyökalut.

Potilaskortti sisältää seuraavat olennaisimmat tiedot:

- Tieto potilaan saamasta belantamabimafodotiinihoidosta, jonka tiedetään aiheuttavan vakavia silmävaikutuksia (kuten keratopatiaa), sekä hoitavan hematologin/onkologin ja silmähoidon ammattilaisen yhteystiedot.
- Esitä kortti lääkärille säännöllisillä seurantakäynneillä.
- Potilaan on esitettävä kortti apteekkihenkilökunnalle, joka auttaa potilasta löytämään säilöntäaineettomat keinokyyneleet ohjeistuksen mukaan käytettäväksi.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BLNREP 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
belantamabimafodotiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 70 mg belantamabimafodotiinia (käyttökuntoon saattamisen jälkeen
50 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi seuraavia: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti,
trehaloosidihydraatti, dinatriumedetaatti, polysorbaatti 80. Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti, D24 YK11

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1948/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE- LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

BLENREP 70 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
belantamabimafodotiini
i.v.
sytotoksinen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

70 mg

6. MUUTA

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 lisäksi seuraavia: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti,
trehaloosidihydraatti, dinatriumedetaatti, polysorbaatti 80. Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti, D24 YK11

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1948/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE- LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

BLENREP 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 YKSIKKÖNÄ

100 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Blenrep 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Blenrep 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 Blenrep on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle annetaan Blenrep-valmistetta
3. Miten Blenrep annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Blenrep-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Blenrep on ja mihin sitä käytetään

Blenrep sisältää vaikuttavana aineena belantamabimafodotiinia. Sitä käytetään yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on luuytimen syöpä nimeltä multippleli myelooma.

Belantamabimafodotiini koostuu *monoklonalisesta vasta-aineesta* ja siihen liitetystä sytotoksisesta aineesta (tietyntyyppisestä syöpälääkkeestä). Monoklonaalinen vasta-aine on proteiini, joka on kehitetty löytämään elimistössä olevia multipplelin myelooman syöpäsoluja ja sitoutumaan niihin. Sen jälkeen, kun vasta-aine on sitoutunut syöpäsoluun, sytotoksinen aine vapautuu syöpäsolun sisään ja tappaa sen.

Blenrep-valmistetta annetaan sinulle yhdessä seuraavien multipplelin myelooman hoitoon käytettävien syöpälääkkeiden kanssa:

- bortetsomibi ja deksametasoni tai
- pomalidomidi ja deksametasoni.

On tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysymyksiä näiden lääkkeiden käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle annetaan Blenrep-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Blenrep-valmistetta:

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Blenrep-valmistetta, jos

jokin seuraavista koskee sinua:

Silmäongelmat

Tämä lääke saattaa aiheuttaa muutoksia silmien pintakerrokseen, ja näistä voi seurata näkökyvyn muutoksia, näön sumentumista ja silmien kuivuutta.

Silmähoidon ammattilaisen on tehtävä sinulle silmätutkimus ennen kutakin neljästä ensimmäisestä lääkeannoksesta. Lääkäri saattaa määrätä silmätutkimuksia myös muulloin Blenrep-hoidon aikana. Vaikka näkösi vaikuttaisi normaalilta, silmien tutkiminen tämän lääkehoidon aikana on tärkeää, koska jotkin muutokset voivat olla oireettomia ja ne voidaan havaita vain silmätutkimuksessa.

- ➔ **Älä käytä piilolinsejä** hoidon aikana, ellei silmähoidon ammattilainen kehota sinua tekemään niin.

Lääkäri kehottaa sinua käyttämään säilöntäaineettomiksi keinokyyneleiksi kutsuttuja silmätippoja vähintään 4 kertaa vuorokaudessa hoidon aikana kostuttamaan ja voitelemaan silmiäsi. Käytä tippoja ohjeiden mukaan.

Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia näkökyvyssä. Lääkäri saattaa pienentää lääkeannostasi tai muuttaa annosväliä. Lääkäri voi myös ohjata sinut silmähoidon ammattilaiselle.

- ➔ **Ota yhteys lääkäriin**, jos näkösi sumenee tai sinulla on muita silmäongelmia.

Poikkeava mustelmien muodostuminen ja verenvuoto

Blenrep saattaa pienentää verihiutaleiden määrää. Verihiutaleet ovat veren hyytymisen aikaansaavia verisoluja. Verihiutaleniukkuuden (*trombosytopenian*) oireita ovat:

- poikkeava mustelmien muodostuminen ihon alle
- pitkittynyt verenvuoto verinäytteen oton jälkeen tai ihohaavan yhteydessä
- nenä- tai ienverenvuoto tai jokin vakavampi verenvuoto.

Lääkäri määrää sinulle verikokeita normaalien verihiutalearvojen varmistamiseksi ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti hoidon aikana.

- ➔ **Kerro lääkärille**, jos sinulla esiintyy poikkeavaa verenvuotoa tai mustelmien muodostumista tai muita oireita, jotka huolestuttavat sinua.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Blenrep annetaan tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon. Joillekin henkilöille kehittyy siinä yhteydessä *infuusioon liittyviä reaktioita*. Näitä reaktioita voi ilmaantua infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta. Harvinaisissa tapauksissa saattaa kehittyä vaikea allerginen reaktio, johon voi liittyä kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta, nielemis- tai hengitysvaikeuksia tai kutiava ihottuma (*nokkosihottuma*).

- ➔ Muita infuusioon liittyvän reaktion merkkejä kohdassa 4.
- ➔ **Hakeudu välittömästi lääkäriin**, jos arvelet saaneesi allergisen reaktion.

Jos olet aiemmin saanut reaktion tämän tai muun lääkkeen infuusion yhteydessä:

- ➔ **kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, ennen kuin sinulle annetaan uusi infuusio.

Keuhkotulehdus

Joillekin Blenrep-valmistetta saaneille henkilöille on kehittynyt vaikea, henkeä uhkaava keuhkotulehdus (*pneumoniitti*).

Keuhkotulehduksen mahdollisia oireita ovat esimerkiksi:

- hengenahdistus
- rintakipu
- uusi tai paheneva yskä.

Lääkäri voi päättää lykätä Blenrep-hoitoa tai lopettaa sen, jos sinulla on keuhkotulehduksen oireita.

- ➔ **Kerro lääkärille**, jos sinulle kehittyi keuhko-oireita tai hengitykseen liittyviä oireita, jotka huolestuttavat sinua.

Jos sinulla on tai on aiemmin ollut B-hepatiitti-infektio

Kerro lääkärille, jos sinulla saattaa olla tai on ollut B-hepatiitti-infektio. Tämä lääke saattaa aiheuttaa infektion aktivoitumisen uudelleen. Lääkäri saattaa tarkastaa ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana, onko sinulla infektion merkkejä.

- ➔ **Kerro lääkärille**, jos havaitset jonkin seuraavista merkeistä tai oireista: voimistuva väsymys, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, virtsan tummuminen. Lääkäri voi päättää lykätä Blenrep-hoitoa tai lopettaa sen, jos sinulla on B-hepatiitti-infektion oireita.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Blenrep

- ➔ **Kerro lääkärille**, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Ei tiedetä, vaikuttaako Blenrep sikiöön. Tämän lääkkeen käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Jos olet raskaana, 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.

Jos olet mies, joka voi siittää lapsia:

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Blenrep äidinmaitoon. Imetys on kielletty hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos imetät tai suunnittelet imetystä.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyysneuvontaa suositellaan miehille ja naisille, joille suunnitellaan tämän lääkkeen antamista ja jotka toivovat myöhemmin saavansa lapsia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Blenrep voi aiheuttaa näköongelmia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

Blenrep sisältää polysorbaattia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,28 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per 70 mg:n injektiopullo ja 0,4 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per 100 mg:n injektiopullo, joka vastaa 0,2 mg/ml kummankin injektiopullokoon osalta. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

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

3. Miten Blenrep annetaan

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

Blenrep annetaan yhdessä muiden multipppelin myelooman hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

- Yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa käytettäessä Blenrep-valmisteen suositeltu aloitusannostus on 2,5 mg/kg 3 viikon välein.
- Yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa käytettäessä Blenrep-valmisteen suositeltu aloitusannostus on 2,5 mg/kg ensimmäisellä antokerralla ja sen jälkeen 1,9 mg/kg 4 viikon välein.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon 30 minuutin kuluessa.

Lääkäri sopii kanssasi tarvittavien hoitokertojen lukumäärästä. Hoitoa jatketaan, kunnes tautisi etenee tai kunnes sinulle kehittyy liiallisia haittavaikutuksia. Lääkäri keskustelee hoidon kestosta kanssasi.

Ennen infuusion saamista sinun on tiputettava silmiin voitelevia, kosteuttavia silmätippoja (*säilöntäaineettomia keinokyyneleitä*). Sinun on jatkettava silmätippojen käyttöä vähintään 4 kertaa vuorokaudessa koko Blenrep-hoidon ajan.

➔ Lue kohta ”Silmäongelmat” tämän pakkausselosteen kohdasta 2.

Jos sinulle annetaan enemmän Blenrep-valmistetta kuin pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle. On epätodennäköistä, että saisit liikaa lääkettä (yliannostuksen), mutta jos näin kuitenkin käy, lääkäri seuraa vointiasi haittavaikutusten varalta.

Jos Blenrep-annos jää väliin

On hyvin tärkeää käydä kaikilla hoitokäynneillä hoidon vaikutuksen varmistamiseksi. Jos hoitokäynti jää väliin, varaa uusi aika 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.

Vakavat haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia. Hakeudu välittömästi lääkäriin, jos havaitset seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- COVID-19-infektio (koronavirusinfektio). Oireita voivat olla:
 - kuume
 - vilunväristykset

- yskä
- kurkkukipu
- nenän tukkoisuus tai nuha
- uusi maku- tai hajuaistin menetys.
- keuhkokuume (*pneumonia*). Oireita voivat olla:
 - hengenahdistus
 - rintakipu
 - uusi tai paheneva yskä.
- poikkeava mustelmien muodostuminen ja verenvuoto, jotka johtuvat verihiutaleiden eli veren hyytymisen aikaansaavien verisolujen niukkuudesta (*trombositopenia*)
 - ➔ **Lue** kohta ”Poikkeava mustelmien muodostuminen ja verenvuoto” tämän pakkausselosteen kohdasta 2.
- veren valkosolujen niukkuus (*neutropenia*), joka voi suurentaa infektioriskiä. Oireita voivat olla:
 - kuume
 - vilunväristykset
 - väsymys.
- kuume. Oireita voivat olla:
 - vilunväristykset
 - punastuminen.

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- COVID-19-infektioon (koronaviruserinfektioon) liittyvä keuhkokuume (*pneumonia*). Oireita voivat olla:
 - hengenahdistus tai hengitysvaikeus
 - yskä
 - rintakipu
 - kuume
 - uupumus
 - sekavuus.
- Infuusioon liittyvät reaktiot
 Joillekin ihmisille kehittyvät allergisten reaktioiden kaltaisia reaktioita infuusion yhteydessä. Nämä reaktiot kehittyvät yleensä minuuttien tai tuntien kuluessa, mutta niitä saattaa ilmaantua 24 tunnin kuluessa hoidon jälkeen. Oireita voivat olla:
 - punastuminen
 - vilunväristykset
 - kuume
 - hengitysvaikeus
 - nopea syke
 - verenpaineen lasku.
 ➔ **Hakeudu välittömästi lääkäriin**, jos arvelet saaneesi infuusioon liittyvän reaktion.

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- maksan verisuonten häiriö (*portosinusoidaalinen verisuonihäiriö*). Tämä voi aiheuttaa:
 - poikkeavia tuloksia maksan toimintaan liittyvissä verikokeissa ja pitkäaikaisia ongelmia, kuten maksan porttilaskimopaineen nousua (*portaalihypertensio*)
 - ruokatorven laskimolaajentumia
 - tai nesteen kertymistä vatsaonteloon, mikä voi aiheuttaa vatsakipua, painonnousua tai vatsan pinkeyttä (*askites*).

Muut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun Blenrep-valmistetta on annettu yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa ja kun Blenrep-valmistetta on annettu yhdessä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- silmäongelmat, kuten:
 - näön sumentuminen
 - silmän pinnan muutokset
 - silmien kuivuus
 - valoherkkyys
 - rikantunne silmässä (vierasesineen tunne silmässä)
 - silmien ärsytys
 - silmäkipu
 - näön heikkeneminen
 - silmän mykiön sumentuminen (*kaihi*).
- ➔ **Lue kohta** ”Silmäongelmat” tämän pakkausselosteen kohdasta 2.
- flunssa tai flunssan kaltaiset oireet, kuten yskä, nuha tai kurkkukipu (*ylähengitystieinfektio*)
- happea kuljettavien veren punasolujen niukkuus (*anemia*), joka aiheuttaa heikkoutta ja uupumusta
- infektioita torjuvien veren valkosolujen niukkuus (*lymfopenia*)
- nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet ja huono unenlaatu (*unettomuus*)
- hermovauriot (*neuropatiat*)
- yskä
- ripuli
- pahoinvointi
- ummetus
- maksaongelmiin viittaavat poikkeavat tulokset verikokeissa (*poikkeavat ALAT-, ASAT- ja GGT-arvot*)
- nivelkipu
- selkäkipu
- uupumus.

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- muut silmäongelmat, kuten:
 - kyynelnesteen erityksen lisääntyminen
 - kaksoiskuvat (*diplopia*)
 - silmien kutina
 - epämukava tunne silmissä
 - silmien haavaumat, joihin saattaa liittyä tulehdus (*sarveiskalvon haavauma*)
 - näköongelmat.
- virtsatietulehdus
- keuhkoputkentulehdus (*bronkiitti*)
- infektioita torjuvien veren valkosolujen niukkuus (*leukopenia*)
- veren valkosolujen niukkuus, johon liittyy kuume (*febriili neutropenia*)
- infektioita torjuvien immunoglobuliini-nimisten vasta-aineiden niukkuus veressä (*hypogammaglobulinemia*)
- ruokahalun heikkeneminen
- hengitysvaikeudet
- oksentelu
- ihottuma
- veren poikkeava kreatiinikinaasipitoisuus
- virtsan vaahtoaminen tai kupliminen, mikä viittaa virtsan suureen valkuaisainepitoisuuteen (*albuminuria*)
- voimattomuus (*astenia*).

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- B-hepatiitti-infektion uusiutuminen, jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti-infektio
➔ **Lue kohta** ”Jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti-infektio” tämän pakkausselosteen

kohdasta 2.

- hengenahdistus, rintakipu ja yskä, jotka johtuvat keuhkotulehduksesta (*pneumoniitti*)
→ **Lue** kohta ”Keuhkotulehdus” tämän pakkausselosteen kohdasta 2.

Muut ilmoitetut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon):

- sarveiskalvon (mustuaista ja iiristä peittävä läpinäkyvä kerros silmän etuosassa) heikentynyt tunto (*hyposiestesia*).

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

Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta vastaa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja käyttämättömän lääkkeen asianmukaisesta hävittämisestä. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

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).

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

Laimennettua liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tuntia ennen antoa. Ei saa jäätyä. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmentä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Laimennettua infuusioliuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 6 tunnin ajan.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveydenhuollon ammattilainen huolehtii käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Blenrep sisältää

Vaikuttava aine on belantamabimafodotiini. Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää joko 70 mg tai 100 mg belantamabimafodotiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos sisältää 50 mg/ml belantamabimafodotiinia.

Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti (E330), trehaloosidihydraatti, dinatriumedetaatti ja polysorbaatti 80 (E433) (ks. kohta 2 ”Blenrep sisältää polysorbaattia ja natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Blenrep 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten) ja Blenrep 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten) ovat valkoista tai kellertävää jauhetta lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa ja irrotettava muovikorkki. Kussakin kotelossa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

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 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Vaiheittaiset ohjeet valmisteen käyttöä, käsittelyä, käyttökuntoon saattamista ja antoa varten

Annettavan valmisteen nimi ja eränumero on merkittävä selvästi potilaan tietoihin.

Blenrep-valmisteen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava varovaisuutta. Noudata syöpälääkevalmisteiden asianmukaisen käsittelyn ja hävittämisen toimintatapoja.

Infuusionesteen käyttökuntoon saattaminen

Blenrep on sytotoksinen syöpälääkevalmiste. Asianmukaisia toimintatapoja on noudatettava. Käytä

aseptista tekniikkaa välikonsentraatin käyttökuntoon saattamisessa ja infuusionesteeksi laimentamisessa.

Laske annos (mg), infuusionesteen tarvittava kokonaistilavuus (ml) ja injektioipullojen tarvittava lukumäärä potilaan todellisen painon (kg) perusteella.

Käyttökuntoon saattaminen

1. Ota Blenrep-injektioipullo(t) jääkaapista ja anna lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10 minuutin ajan.
2. Saata käyttökuntoon lisäämällä kuhunkin **70 mg:n** injektioipulloon **1,4 ml** steriiliä injektioinesteisiin käytettävää vettä pitoisuuteen 50 mg/ml. Pyörittele injektioipulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
Saata käyttökuntoon lisäämällä kuhunkin **100 mg:n** injektioipulloon **2 ml** steriiliä injektioinesteisiin käytettävää vettä pitoisuuteen 50 mg/ml. Pyörittele injektioipulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
3. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos (välikonsentraatti) silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä, kellertävää tai ruskeahkoa nestettä. Hävitä käyttökuntoon saatettu liuos, jos havaitset muunlaisia vierashiukkasia kuin läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia.

Laimennusohjeet laskimoon antoa varten

1. Vedä kustakin injektioipullostasi laskettuun annokseen tarvittava määrä liuosta.
2. Lisää tarvittava määrä Blenrep-liuosta (välikonsentraatti) infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioinestettä. Sekoita laimennettu liuos (infuusioneste) kääntelemällä pussia varovasti. Infuusionesteen lopullisen pitoisuuden on oltava 0,2–2 mg/ml. Älä ravista.
3. Hävitä injektioipulloon mahdollisesti jäänyt käyttämätön käyttökuntoon saatettu Blenrep-välikonsentraatti.

Jos laimennettua liuosta (infuusionestettä) ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen antoa. Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Laimennettua liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 6 tunnin ajan (sisältää infuusion keston).

Anto-ohjeet

1. Anna laimennettu liuos noin 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon polyvinyylikloridista tai polyolefiinista valmistetuilla infuusiovälineillä. Jos antoaika pidennetään yli 30 minuuttiin, sallittua 6 tunnin käytön aikaista säilytysaikaa ei saa ylittää. Tämä aika sisältää myös annoksen valmisteluun ja antoon käytetyn ajan.
2. Laimennettua liuosta ei tarvitse suodattaa. Jos laimennettu liuos kuitenkin suodatetaan, tähän suositellaan 0,2 µm:n tai 0,22 µm:n polyeetterisulfoni (PES) -pohjaista suodatinta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.