

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

BLNREP 100 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 100 mg af belantamab mafodotini.

Eftir blöndun inniheldur lausnin 50 mg af belantamab mafodotini í hverjum ml.

Belantamab mafodotin er mótefni samtengt við lyf (antibody-drug conjugate) sem inniheldur belantamab, mannaðlagð einstofna IgG1k mótefni án fúkósa (afucosylated) sem er sértækt fyrir þroskunarmótefnavaka B-frumu (BCMA), framleitt með DNA raðbrigðatækni í spendýrafrumulínu (eggjastokkum kínverskra hamstra) sem er samtengt við maleimidocaproyl monomethyl auristatin F (mcMMAF).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn (þykkisstofn).

Frostþurrkað hvítt eða gult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

BLNREP er ætlað sem einlyfjameðferð við mergæxli hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið að minnsta kosti fjórar meðferðir áður og sjúkdómurinn hefur ekki svarað a.m.k. einum próteasómhemli, einu ónæmistemprandi lyfi eða einstofna mótefni gegn CD38, og sjúkdómur hefur versnað í síðustu meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð mergæxla skulu hefja og hafa eftirlit með meðferð með BLNREP.

Ráðlögð stuðningsmeðferð

Sjúklingar skulu fara í augnskoðun (þ.m.t. mælingu á sjónskerpu og skoðun með raufarlampa) sem gerð er af augnlækni við upphaf meðferðar, fyrir meðferðarloturnar 3 sem fylgja í kjölfarið og eftir því sem við á klínískt meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Læknar skulu ráðleggja sjúklingum að nota gervitár án rotvarnarefna að minnsta kosti 4 sinnum á dag frá fyrsta innrennslisdegi og halda því áfram þar til meðferð er lokið þar sem það getur dregið úr einkennum á glæru (sjá kafla 4.4).

Íhuga má viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með einkennum um augnþurrk samkvæmt ráðleggingum augnlæknisins.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2,5 mg/kg af BLENREP gefið sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti.

Mælt er með því að meðferðinni sé haldið áfram þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram (sjá kafla 4.4).

Skammtabreytingar

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana á glæru má finna í töflu 1. Tafla 2 sýnir ráðlagðar skammtabreytingar vegna annarra aukaverkana.

Meðferð aukaverkana á glæru

Aukaverkanir á glæru geta falið í sér niðurstöður úr augnskoðun og/eða breytingar á sjónskerpu (sjá kafla 4.4 og 4.8). Læknirinn sem sér um meðferðina þarf að skoða niðurstöður úr augnskoðun sjúklingsins áður en hann gefur lyfið og ákvarða skammt BLENREP í samræmi við mestu aukaverkun sem greint var frá í því auga sem hefur orðið fyrir meiri áhrifum, því ekki er víst að bæði augu hafi orðið fyrir jafn miklum áhrifum (tafla 1).

Meðan á augnskoðuninni stendur á augnlæknirinn að meta eftirfarandi:

- Niðurstöður glæruskoðunar og versnun á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA).
- Ef besta leiðréttu sjónskerpa hefur versnað á að meta tengsl útkomu glæruskoðunar við BLENREP.
- Tilkynna þarf læknum sem sér um meðferðina frá alvarlegustu aukaverkuninni (samkvæmt stigun af hæstri flokkun (the highest category grading)) sem fram kemur eftir þessar skoðanir og breytingu á bestu leiðréttu sjónskerpu.

Tafla 1. Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana á glæru

Flokkur ^a	Niðurstöður augnskoðunar	Ráðlagðar skammtabreytingar
Vægar	<i>Niðurstöður glæruskoðunar</i> Vægur grunnlægur glærukvilli ^b <i>Breyting á bestu leiðréttu sjónskerpu</i> Versnun miðað við upphaf sem nemur 1 línu á stafaspjaldi Snellens	Meðferð haldið áfram með núverandi skammti.
Miðlungsmiklar	<i>Niðurstöður glæruskoðunar</i> Miðlungsmikill grunnlægur glærukvilli ^c <i>Breyting á bestu leiðréttu sjónskerpu</i> Versnun miðað við upphaf sem nemur 2 eða 3 línur (og ekki lakara en 20/200 samkvæmt stafaspjaldi Snellens)	Gera á hlé á meðferð þar til niðurstöður skoðunar og besta leiðréttu sjónskerpa batna og verða vægar eða betri. Íhuga á að hefja meðferð á ný með minni skammti sem nemur 1,9 mg/kg.
Verulegar	<i>Niðurstöður glæruskoðunar</i> Verulegur grunnlægur glærukvilli ^d Galli í glæruþekju ^e <i>Breyting á bestu leiðréttu sjónskerpu</i> Versnun frá upphafi sem nemur meira en 3 línur samkvæmt stafaspjaldi Snellens	Gera á hlé á meðferð þar til niðurstöður skoðunar og besta leiðréttu sjónskerpa batna og verða vægar eða betri. Íhuga á að hætta meðferð ef einkennin fara versnandi og svara ekki viðeigandi meðferð.

- ^a Alvarleikastig er skilgreint í samræmi við það auga sem hefur orðið fyrir meiri áhrifum þar sem ekki er víst að bæði augu hafi orðið fyrir jafn miklum áhrifum.
- ^b Vægur grunnlægur glærukvilli (skráð versnun frá upphafi), með eða án einkenna.
- ^c Miðlungsmikill grunnlægur glærukvilli – með eða án óreglulegra útfellinga sem líkjast míkroblöðrum, neðanþekjumóðu (útlægrar) eða nýs útlægs ógagnsæis í grunnvef (stromal opacity).
- ^d Verulegur grunnlægur glærukvilli með eða án dreifðra útfellinga sem líkjast míkroblöðrum, neðanþekjumóðu (miðlægrar) eða nýs miðlægs ógagnsæis í grunnvef (stromal opacity).
- ^e Glærugalli getur leitt til sára á glæru. Þetta þarfnast meðferðar hjá augnlækni án tafar og eftir því sem við á klínískt.

Tafla 2. Breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki	Ráðlagðar skammtabreytingar
Blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4)	Stig 2-3: Blóðflagnafjöldi 25.000 til minni en 75.000/míkról	Íhuga á að gera hlé á meðferð með BLENREP og/eða minnka skammtinn af BLENREP í 1,9 mg/kg.
	Stig 4: Blóðflagnafjöldi minni en 25.000/míkról	Gera á hlé á meðferð með BLENREP þar til blóðflagnafjöldi eykst og nær stigi 3 eða lægra. Íhuga á að halda áfram með minni skammti sem nemur 1,9 mg/kg.
Innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4)	Stig 2 (miðlungsmiklar)	Gera á hlé á innrennsli og veita stuðningsmeðferð. Þegar einkennin ganga til baka skal halda áfram með innrennslishraða sem hefur verið minnkaður um a.m.k. 50%.
	Stig 3 eða 4 (verulegar)	Gera á hlé á innrennsli og veita stuðningsmeðferð. Þegar einkennin ganga til baka skal halda áfram með innrennslishraða sem hefur verið minnkaður um a.m.k. 50%. Ef bráðafnæmi eða lífshættuleg innrennslisviðbrögð koma fram þarf að stöðva innrennslið til frambúðar og grípa til viðeigandi bráðameðferðar.

Aukaverkanir voru flokkaðar í samræmi við CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 ml/min.). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi til að styðja ráðleggingar um skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (gallrauði hærri en ULN (eðlileg efri mörk) eða lægri en eða jafn og $1,5 \times$ ULN eða aspartat aminótranferasi [ASAT] hærri en ULN). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með meðalskerta lifrastarfsemi og engar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi til að styðja ráðleggingar um skammta (sjá kafla 5.2).

Líkamsþyngd

BLENREP hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum < 40 kg eða > 130 kg (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun BLENREP hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

BLNREP er til notkunar í bláæð.

Heilbrigðisstarfsmaður þarf að blanda og þynna BLENREP fyrir gjöf með innrennsli í bláæð. Gefa á BLENREP með innrennsli á að minnsta kosti 30 mínútum (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Aukaverkanir á glæru

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á glæru við notkun BLENREP. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um var glærukvilli eða breytingar í glæruþekju sem líkjast míkroblöðrum (sem sést við augnskoðun) með eða án breytinga á sjónskerpu, þokusýnar og einkenna augnþurrks. Sjúklingum með sögu um augnþurrk var hættara við að þróa breytingar á glæruþekju. Breytingar á sjónskerpu geta tengst erfiðleikum við akstur eða stjórnun véla (sjá kafla 4.7).

Framkvæma skal augnskoðanir, þar með talið mat á sjónskerpu og skoðun með raufarlampa, við upphaf meðferðar, fyrir meðferðarloturnar 3 sem fylgja í kjölfarið og meðan á meðferð stendur eftir því sem við á klínískt. Ráðleggja skal sjúklingum að nota gervitár án rotvarnarefna að minnsta kosti 4 sinnum á dag meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.2). Sjúklingar skulu forðast notkun augnlinsa þar til meðferðinni lýkur.

Hugsanlegt er að breyta þurfi skömmtum (seinka og/eða draga úr skömmtum) eða stöðva meðferðina til samræmis við alvarleika útkomu hjá sjúklingum sem fá glærukvilla með eða án breytinga á sjónskerpu (sjá töflu 1).

Greint var frá breytingum á grunnlægri taugaflækju í glæru (t.d. sundrun taugapráða og tap taugapráða) sem veldur tilfinningarvannæmi í glæru, og sárum á glæru (glærubólga með sárum og sýkingu) (sjá kafla 4.8). Sár á glæru þarfnast tafarlausrar meðferðar hjá augnlækni eftir því sem við á klínískt. Gera á hle á meðferð með BLENREP þar til sár á glæru hafa gróið (sjá töflu 1).

Blóðflagnafæð

Í rannsókn 205678 var oft tilkynnt um blóðflagnafæð (blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna).

Blóðflagnafæð getur valdið alvarlegum blæðingum, þar með talið blæðingu í meltingarvegi og innan höfuðkúpu.

Gera skal fulla blóðkornatalningu við upphaf meðferðar og meðan á meðferð stendur, eftir því sem við á klínískt. Sjúklingar sem fá blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 eða þeir sem fá samhliða segavarnar meðferð gætu þurft tíðara eftirlit og að gripið sé til ráðstafana eins og að seinka gjöf skammts eða minnka skammt (sjá töflu 2). Veita skal stuðningsmeðferð (t.d. blóðflögugjöf) samkvæmt hefðbundnum lækni meðferðum.

Innrennslistengd viðbrögð

Tilkynnt hefur verið um innrennslistengd viðbrögð við notkun BLENREP. Flest innrennslistengd viðbrögð voru af stigi 1-2 og gengu til baka samdægurs (sjá kafla 4.8). Ef innrennslistengd viðbrögð af stigi 2 eða hærra koma fyrir við gjöf skal draga úr innrennslishraða eða stöðva innrennslið, samkvæmt alvarleika einkenna. Veita skal viðeigandi læknis meðferð og hefja innrennslið aftur með minni hraða ef ástand sjúklingsins er stöðugt. Ef innrennslistengd viðbrögð af stigi 2 eða hærra koma fyrir skal veita forlyfjameðferð fyrir síðari innrennsli (sjá töflu 2).

Lungnabólga

Greint var frá lungnabólgu í aukaverkanatilkynningum og hjá sjúklingum sem fengu lyfið samkvæmt undanþágu m.a. banvænum tilvikum með BLENREP. Sjúklinga með nýtilkominn eða versnandi óútskýrð einkenni frá lungum (t.d. hósti, mæði) á að meta til þess að útiloka hugsanlega lungnabólgu. Ef grunur er um 3. stigs lungnabólgu eða alvarlegri á að fresta gjöf BLENREP. Við staðfestingu á 3. stigs lungnabólgu eða alvarlegri á að hefja viðeigandi meðferð. Eingöngu á að hefja meðferð með BLENREP á ný eftir mat á ávinningi og áhættu.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum með belantamab mafodotini hafa verið gerðar. Á grundvelli tiltækra *in vitro* og klínískra gagna er hlíð hættu á lyfjahvarfa- eða lyfhrifamiliverkunum við notkun belantamab mafodotins (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur

Staðfesta skal þungunarstöðu hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með BLENREP er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með BLENREP stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt.

Karlar

Karlar kvenna sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með BLENREP stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun BLENREP á meðgöngu.

Á grundvelli verkunarháttar frumuskemmandi efnisþáttarins monomethyl auristatin F (MMAF) getur belantamab mafodotin skaðað fósturvísi/fóstur þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Vitað er að manna ónæmisglóbúlín G (IgG) berst yfir fylgju, þess vegna getur belantamab mafodotin borist frá móður til fósturs (sjá kafla 5.3)

Ekki má nota BLENREP á meðgöngu nema ávinningur móðurinnar vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Ef kona þarfnast meðferðar á meðgöngu þarf að veita henni skýrar upplýsingar um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort belantamab mafodotin skilst út í brjóstamjólk. Ónæmisglóbúlín G (IgG) er til staðar í brjóstamjólk í litlu magni. Þar sem belantamab mafodotin er mannaðlagð einstofna IgG mótefni og á grundvelli verkunarháttar getur það valdið alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti. Ráðleggja skal konum að hætta brjóstagjöf áður en meðferð með BLENREP er hafin og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Á grundvelli niðurstaðna hjá dýrum og verkunarhætti getur belantamab mafodotin skert frjósemi hjá konum og körlum (sjá kafla 5.3).

Því skal veita konum sem geta orðið þungaðar og gætu viljað eignast börn í framtíðinni ráðgjöf um möguleika á að frysta egg fyrir meðferð. Körlum sem fá meðferð með lyfinu er ráðlagt að láta frysta og geyma sæði fyrir meðferð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

BLENREP hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla þar sem BLENREP getur haft áhrif á sjón.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi BLENREP var metið hjá 95 sjúklingum sem fengu BLENREP 2,5 mg/kg í rannsókn 205678. Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 30\%$) voru glærukvilli (71%) og blóðflagnafæð (38%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru lungnabólga (7%), sótthiti (7%) og innrennslistengd viðbrögð (3%). Hætta þurfti meðferð fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 9% sjúklinga sem fengu BLENREP þar sem 3% tengdust aukaverkunum á augu.

Tafla með aukaverkanir

Í töflu 3 eru yfirlit aukaverkana sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt af BLENREP sem er 2,5 mg/kg einu sinni á 3 vikna fresti.

Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika, þar sem það á við.

Tafla 3. Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með BLENREP

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir ^a	Tíðni	Hlutfall (%)	
			Öll stig	Stig 3-4
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Lungnabólga ^b	Mjög algengar	11	7
	Sýking í efri hluta öndunarvegar	Algengar	9	0
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð ^c	Mjög algengar	38	22
	Blóðleysi		27	21
	Eitilfrumnafæð ^d		20	17
	Hvítfrumnafæð ^e		17	6
	Daufkyrningafæð ^f		15	11

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir ^a	Tíðni	Hlutfall (%)	
			Öll stig	Stig 3-4
Augu	Glærukvilli ^g	Mjög algengar	71	31
	Þokusýn ^h		25	4
	Augnþurrkur ⁱ		15	1
	Ljósfælni	Algengar	4	0
	Augnerting		3	0
	Sáramyndandi glærubólga	Sjaldgæfar	1	1
	Sýkingarglærubólga		1	1
	Tilfinningarvannæmi í glæru	Tíðni ekki þekkt	Á ekki við	Á ekki við
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Lungnabólga	Tíðni ekki þekkt	Á ekki við	Á ekki við
Meltingarfæri	Ógleði	Mjög algengar	25	0
	Niðurgangur		13	1
	Uppköst	Algengar	7	2
Nýru og þvagfæri	Albúminmiga ^l	Algengar	2	1
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	Mjög algengar	23	4
	Þreyta		16	2
Rannsóknaniðurstöður	Aukinn aspartat aminótransferasi	Mjög algengar	21	2
	Aukinn gamma glútamýltransferasi		11	3
	Aukinn kreatínkinasi	Algengar	5	2
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð ^k	Mjög algengar	21	3

^a Aukaverkanir samkvæmt MedDRA og flokkaðar eftir alvarleika samkvæmt CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03).

^b Felur í sér lungnabólgu og herpes simplex lungnabólgu.

^c Felur í sér blóðflagnafæð og minnkaðan fjölda blóðflagna.

^d Felur í sér eitilfrumnafæð og minnkaðan fjölda eitilfrumna.

^e Felur í sér hvítfrumnafæð og minnkaðan fjölda hvítfruma.

^f Felur í sér daufkyrningafæð og minnkaðan fjölda daufkyrninga.

^g Á grundvelli augnskoðunar, einkennist af breytingum á glæruþekju með eða án einkenna.

^h Felur í sér tvísýni, þokusýn, minnkaða sjónskerpu og sjónskerðingu.

ⁱ Felur í sér augnþurrk, óþægindi í augum og kláða í augum.

^j Kjörheiti er tilfinningarvannæmi í auga.

^k Felur í sér atvik sem rannsóknaraðilar hafa ákvarðað sem innrennslistengd. Innrennsli viðbrögð geta verið, en takmarkast ekki við, sótthiti, kuldaþrollur, niðurgangur, ógleði, þróttleysi, háþrýstingur, svefnhöfði, hraðtaktur.

^l Kom fram hjá sjúklingum í allri klínísku BLENREP áætluninni m.a. rannsókn 205678. Tíðnin er samkvæmt útsetningu í öllum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á glæru

Aukaverkanir á glæru voru metnar í rannsókn 205678 hjá sjúklingum sem lágu til grundvallar á greiningu á aukaverkunum (N=218) sem tók til sjúklinga sem fengu meðferð með 2,5 mg/kg (n=95). Áhrif á augu komu fram hjá 74% sjúklinga og algengustu aukaverkanirnar voru glærukvilli eða breytingar í glæruþekju sem líkjast mörkblöðrum [greindust við augnskoðun, með eða án einkenna] (71%), þokusýn (25%) og einkenni augnþurrks (15%). Tilkynnt var um sjónskerðingu (lægra en 20/50 samkvæmt sjónskerpuprófi Snellens) í betra auganu hjá 18% sjúklinga og verulega sjónskerðingu (20/200 eða verri) í auganu með betri sjón hjá 1% sjúklinga sem fengu belantamab mafodotin. Miðgildi tíma fram að upphafi einkenna á glæru af stigi 2 eða hærri (besta leiðréttu sjónskerpa eða glærukvilli við augnskoðun) var 36 dagar (á bilinu 19 til 143 dagar). Miðgildi tíma þar til einkenni frá glæru gengu til baka var 91 dagur (á bilinu 21 til 201 dagur). Niðurstöður með tilliti til glæru (glærukvilli) leiddu til seinkunar á gjöf skammta hjá 47% sjúklinga og skammtaminnkunar hjá 27% sjúklinga. Þrjú prósent sjúklinga hættu meðferð vegna áhrifa á augu.

Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum rannsóknum var tíðni innrennslistengdra viðbrögða við gjöf belantamab mafodotins 2,5 mg/kg 21% og flest þeirra (90%) komu fram við fyrsta innrennslið. Flest innrennslistengd viðbrögð sem tilkynnt var um voru af stigi 1 (6%) og stigi 2 (12%) en 3% fengu innrennslistengd viðbrögð af stigi 3. Tilkynnt var um alvarleg innrennslistengd viðbrögð hjá 4% sjúklinga og einkennin voru m.a. sótthiti og svefnhöfði. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram og miðgildi lengdar fyrsta tilviks innrennslistengdra viðbrögða var 1 dagur. Einn sjúklingur (1%) hætti meðferð vegna innrennslistengdra viðbrögða sem voru af stigi 3 við fyrsta og annað innrennsli. Ekki var greint frá innrennslistengdum viðbrögðum af stigi 4 eða 5.

Blóðflagnafæð

Blóðflagnafæð (blóðflagnafæð og minnkaður fjöldi blóðflagna) kom fram hjá 38% sjúklinga sem fengu meðferð með belantamab mafodotini 2,5 mg/kg. Blóðflagnafæð af stigi 2 kom fram hjá 3% sjúklinga, af stigi 3 hjá 9% og af stigi 4 hjá 13%. Blæðingar af stigi 3 komu fram hjá 2% sjúklinga og ekki var greint frá tilvikum af stigi 4 eða 5.

Sýkingar

Í klínísku áætluninni fyrir belantamab mafodotin var algengt að tilkynnt væri um sýkingar í efri hluta öndunarvegar sem flestar voru vægar til miðlungssvæsnar (stig 1 til 3), sem komu fyrir hjá 9% sjúklinga sem fengu meðferð með belantamab mafodotini 2,5 mg/kg. Ekki var tilkynnt um alvarlegar sýkingar í efri hluta öndunarvegar.

Lungnabólga var algengasta sýkingin sem tilkynnt var um hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með belantamab mafodotini 2,5 mg/kg. Lungnabólga var einnig algengasta alvarlega aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá 7% sjúklinga. Banvænar sýkingar voru fyrst og fremst af völdum lungnabólgu (1%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Engin reynsla er af ofskömmtn í klínískum rannsóknum.

Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtn belantamab mafodotins. Við ofskömmtn fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja tafarlaust viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX15

Verkunarháttur

Belantamab mafodotin er mannaðlagð IgG1κ einstofna mótefni samtengt við frumuskemmandi efni mcMMAF (maleimidocaproyl monomethyl auristatin F). Belantamab mafodotin binst við frumuyfirborð BCMA og er hratt tekið inn í frumuna. Þegar það er komið inn í æxlisfrumuna losnar frumuskemmandi efnið sem truflar örþíplunetið og leiðir til stöðvunar frumufenls og stýrðs frumudauða. Mótefnið eykur nýliðun og virkjun ónæmisverkfruma, sem drepur æxlisfrumur með mótefnaháðum frumueyðandi áhrifum og frumuáti. Stýrðum frumudauða af völdum belantamab mafodotins fylgja vísar fyrir ónæmisvaldandi frumudauða, sem geta stuðlað að ónæmissvari gegn æxlisfrumum.

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjartans

Samkvæmt greiningu á QT_c við útsetningu olli belantamab mafodotin ekki lengingu á QT_c (>10 msek.) við ráðlagðan 2,5 mg/kg skammt einu sinni á 3 vikna fresti sem skiptir máli klínískt.

Ónæmissvörun

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með mergæxli mældust <1% sjúklinga (2/274) jákvæðir fyrir mótefnum gegn belantamab mafodotini eftir að hafa fengið belantamab mafodotin. Annar sjúklinganna tveggja mældist jákvæður fyrir hlutleysandi mótefnum gegn belantamab mafodotini.

Verkun

Rannsókn 205678 var opin, tveggja arma, II. stigs fjölsetra rannsókn þar sem mat var lagt á belantamab mafodotin sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu bakslag eftir að minnsta kosti 3 fyrri meðferðir og höfðu myndað þol gagnvart ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og mótefni gegn CD38 einu sér eða í samsettri meðferð. Sjúklingar gátu tekið þátt í rannsókninni ef þeir höfðu gengist undir ígræðslu samgena stofnfruma eða voru taldir óhæfir til ígræðslu og höfðu mælanlegan sjúkdóm samkvæmt viðmiðum IMWG (International Myeloma Working Group) fyrir mergæxli.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá 2,5 mg/kg (N=97) eða 3,4 mg/kg (N=99) af belantamab mafodotini með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti fram að versnun sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum (sjá töflu 4).

Gögnin sem kynnt eru hér á eftir eru frá 2,5 mg/kg hópnum sem fékk ráðlagðan meðferðarskammt samkvæmt heildarmati á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.2).

Tafla 4: Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni við upphafi rannsóknar

Eiginleikar við upphaf		2,5 mg/kg (N=97)
Aldur	Miðgildi (bil) fjórðungaspönn (interquartile range)	65.0 (39-85) 60-70
Kyn	Karl Kona	51 (53%) 46 (47%)
ECOG í upphafi	0/1 2	33%, 50%, 17%
ISS-stig við skimun	II III	33 (34%) 42 (43%)
Frumuerfðafræðileg áhætta	Mikil áhætta*	26 (27%)
Fjöldi fyrri lína	Miðgildi Bil	7 (3-21)
Lengd útsetningar	Miðgildi Bil	9 vikur (2-75)
Meðferðarlotur	Miðgildi Bil	3 (1-17)

ECOG = Færnistuðull (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

ISS = Alþjóðlegt stigakerfi (International Staging System)

*Hááhættu frumuerfðafræðilegir þættir [jakvæðir fyrir t (4;14), t (14;16) og 17p13del]

Aðalendapunkturinn var heildarsvörunarhlutfallið samkvæmt mati IRC (Independent Review Committee) á grundvelli samræmdra svörunarviðmiða IMWG fyrir mergæxli. Í töflu 5 má finna niðurstöður úr rannsókn 205678.

Tafla 5. Verkun BLENREP hjá sjúklingum með mergæxli í rannsókn 205678

Klínísk svörun	2,5 mg/kg (N=97)
Heildarsvörunartíðni (ORR), % (97,5% CI)	32% (22; 44)
Heildarstrengisvörun (sCR), n (%)	2 (2%)
Heildarsvörun (CR), n (%)	5 (5%)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR), n (%)	11 (11%)
Hlutasvörun (PR), n (%)	13 (13%)
Tíðni klíníks ávinnings (CBR)*, % (95% CI)	36% (26,6; 46,5)
Miðgildi tímalengdar svörunar í mánuðum (95% CI)	11 (4,2 til ekki náð)
Líkur á viðhaldi svörunar eftir 12 mánuði (95% CI)	0,50 (0,29; 0,68)
Miðgildi tíma fram að svörun í mánuðum ^a (95% CI)	1,5 (1,0; 2,1)
Miðgildi tíma fram að bestu svörun í mánuðum ^a (95% CI)	2;2 (1,5; 3,6)
Miðgildi heildarsvörunar (OS) í mánuðum (95% CI)	13,7 (9,9 til ekki náð)
Lífslíkur eftir 12 mánuði (95% CI)	0,57 (0,46; 0,66)

*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+lítilsháttar svörun

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á BLENREP hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksþéttni belantamab mafodotins kom fram meðan á innrennslinu stóð eða stuttu eftir að því lauk en þéttni cys-mcMMAF náði hámarki ~24 klukkustundum eftir skömmtun. Margfeldis meðaltal fyrir þéttni belantamab mafodotins $C_{\max}$ var 43 mikróg/ml og $AUC_{(0-\tau)}$ 4.666 mikróg.klst./ml. Margfeldis meðaltal fyrir þéttni cys-mcMMAF $C_{\max}$ var 0,90 ng/ml og $AUC_{(0-168h)}$ 84 ng.klst./ml.

Dreifing

Meðaltal dreifingarrúmmáls belantamab mafodotins við jafnvægi var 10,8 l.

Umbrot

Gert er ráð fyrir að einstofna mótefnahluti belantamab mafodotins gangist undir próteinsundrun í lítíl peptíð og einstakar aminosýrur fyrir tilstilli allsráðandi próteinsundrandi ensíma. Úthreinsun Cys-mcMMAF með umbrotum er takmörkuð í ræktunarrannsóknunum á S9 brotum úr lifur manna.

Lyfjamilliverkanir

In vitro rannsóknir sýndu fram á að cys-mcMMAF er hvarfefni lífrænnar anjónar sem flytur fjölpeptíð (OATP) 1B1 og OATP1B3, prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (MRP) 1, MRP2, MRP3, útflutningsdælu gallsalta (BSEP) og hugsanlega hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp).

Brotthvarf

Belantamab mafodotin var hreinsað hægt út með heildarplasmaúthreinsun sem nam 0,92 l/dag og lokahelmingunartíma sem nam 12 dögum. Með tímanum dró úr úthreinsuninni um 28% í 0,67 l/dag með helmingunartíma brotthvarfs sem nam 14 dögum. Þéttni cys-mcMMAF fyrir skammt við hverja skammtagið var venjulega undir magngreiningarmörkum (0,05 ng/ml).

Í dýrarrannsókn skildust t.p.b. 83% af geislavirkum skammti af cys-mcMMAF út með hægðum. Útskilnaður með þvagi (um það bil 13%) var minniháttar útskilnaðarleið. Óbreytt cys-mcMMAF fannst í þvagi manna, en engin merki voru um önnur umbrotsefni tengd MMAF.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf belantamab mafodotins eru í réttu hlutfalli við skammta á ráðlögðu skammtabili og það dregur úr úthreinsuninni með tímanum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum sjúklingum. Aldur var ekki marktæk skýribreyta í greiningu á lyfjahvörfum.

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Nýrnastarfsemi var ekki marktæk skýribreyta í greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrarstarfsemi var ekki marktæk skýribreyta í greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi.

Líkamsþyngd

Líkamsþyngd var marktæk skýribreyta í greiningu á lyfjahvörfum. Áætlað C_{tau} fyrir belantamab mafodotin var +10% við 100 kg þyngd (20% við 130 kg) og -10% við 55 kg þyngd (-20% við 40 kg) samanborið við dæmigerðan sjúkling (75 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefna- og/eða lyfjafræði hjá dýrum

Helstu aukaverkanirnar sem fram komu í forklínískum rannsóknum (sem tengjast beint belantamab mafodotini) á rottum og öpum, við útsetningu sem var $\geq 1,2$ föld útsetning við raðlagðan klínískan 2,5 mg/kg skammt, voru hækkuð lifrarsím, stundum tengd lifrarfrumudrepi við ≥ 10 mg/kg (rottur) og ≥ 3 mg/kg (apar) og aukning á stórátfrumum í lungnablöðrum í tengslum við eósínafíkin efni í lungum við ≥ 3 mg/kg (aðeins rottur). Flestar niðurstöður hjá dýrum tengdust samtengingu við frumuskemmandi lyf, vefjameinafræðilegu breytingarnar sem komu fram í eistum og lungum voru ekki afturkræfar hjá rottum.

Drep í stökum frumum í glæruþekju eða aukin frumuskipting í þekjufrumum á glæru kom fram hjá rottum og kaninum. Bólga í uppistöðuvef glæru tengt yfirborðsmóðu og æðamyndun sást hjá kaninum. Belantamab mafodotin var tekið upp í frumur í öllum líkamanum með verkunarhætti sem var ótengdur tjáningu BCMA viðtaka á frumuhimnunni.

Krabbameinsvaldandi-/stökkbreytandi áhrif

Belantamab mafodotin hafði eiturverkun á erfðafni í *in vitro* skimunargreiningu á eítelfrumum úr mönnum, sem samsvarar lyfjafræðilegum áhrifum cys-mcMMAF-miðlaðrar truflunar á örpiplur sem veldur mislitnun.

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðafni hafa verið gerðar á belantamab mafodotini.

Eiturverkanir á æxlun

Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg áhrif belantamab mafodotins á æxlun eða þroska. Verkunarháttur þess er að drepa hratt frumur í skiptingu sem getur haft áhrif á fósturvísi sem er meðfrumur með hraða skiptingu. Einnig er hugsanleg hætt á arfgengum breytingum með mislitnun í kvenkyns kímfrumum.

Áhrif á æxlunarferi karla og kvenna hafa komið fram hjá dýrum við skammta ≥ 10 mg/kg, sem er um það bil 4 föld útsetning miðað við klíníska skammtinn. Gulbúsblöðrueggþú án eggloss (luteinized nonovulatory follicles) sást í eggjastokkum rotta eftir 3 vikulega skammta. Aukaverkanir sem komu í ljós í æxlunarferum karla og versnuðu eftir endurtekna skammta hjá rottum voru m.a. greinileg hrörnun/rýrnun í sáðpiplum, sem yfirleitt gekk ekki til baka eftir að skömmtun var hætt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat
Sítrónusýra
Trehalósa tvíhýdrat

Tvínatríum edetat
Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

4 ár.

Blönduð lausn

Geyma má blandaða lausn í allt að 4 klukkustundir við stofuhita (20°C til 25°C) eða í kæli (2°C til 8°C) í allt að 4 klukkustundir. Má ekki frjósa.

Þynnt lausn

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax má geyma þynntu lausnina í kæli (2°C til 8°C) fyrir gjöf í allt að 24 klukkustundir. Má ekki frjósa. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita áður en hún er gefin.

Þynntu innrennslislausnina má geyma við stofuhita (20°C til 25°C) í að mesta lagi 6 klukkustundir (að innrennslistímanum meðtöldum).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð 1, lokað með tappa úr brómóbútýlgúmmí og álinnsigli með lausu plastloki, sem inniheldur 100 mg af dufti.

Pakkningastærð: 1 hettuglas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur innrennslislyfs, lausnar

BLENREP er frumuskemmandi krabbameinslyf. Fylgja skal réttum aðferðum við meðhöndlun. Viðhafið smitgát við blöndun og þynningu skammtalausnarinnar.

Ráðlagður skammtur af BLENREP er 2,5 mg/kg, gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti.

Reiknið út skammtinn (mg), nauðsynlegt heildarrúmmál (ml) af lausn og nauðsynlegan fjölda hettuglasa samkvæmt raunverulegri líkamspýngd sjúklings (kg).

Blöndun

1. Takið hettuglasið/glösin með BLENREP úr kæli og leyfið að standa í um það bil 10 mínútur til að ná stofuhita.
2. Blandið hvert hettuglas með 2 ml af vatni fyrir stungulyf til að ná styrkleikanum 50 mg/ml. Snúið hettuglasinu varlega til að flýta fyrir uppleysingu. Má ekki hrista.
3. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og óeðlilegs litar. Blandaða lausnin á að vera tær eða ópallýsandi, litlaus eða gulur eða brúnn vökvi. Fargið hettuglasinu með blönduðu lausninni ef vart verður við aðskotaagnir aðrar en hálfagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um þynningu fyrir notkun í bláæð

1. Dragið nauðsynlegt magn fyrir útreiknaða skammtinn úr hverju hettuglasi.
2. Bætið nauðsynlegu magni af BLENREP við innrennslispokann sem inniheldur 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Blandið þynntu lausnina með því að velta henni varlega. Lokastyrkleiki þynntu lausnarinnar á vera á bilinu 0,2 mg/ml til 2 mg/ml. MÁ EKKI HRISTA.
3. Fargið allri ónotaðri blandaðri lausn af BLENREP sem eftir er í hettuglasinu.

Ef þynnta lausnin er ekki notuð strax má geyma hana í kæli (2°C til 8°C) í allt að 24 klukkustundir fyrir gjöf. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita áður en hún er gefin. Þynntu lausnina má geyma við stofuhita (20°C til 25°C) í að mesta lagi 6 klukkustundir (að innrennslistímanum meðtöldum).

Leiðbeiningar um gjöf

1. Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á a.m.k. 30 mínútum með innrennslissetti úr pólývínýlklóríði eða pólýólefíni.
2. Síun þynntu lausnarinnar er ekki nauðsynleg. Ef þynnta lausnin er hins vegar síuð er mælt með síu sem byggð er á pólýetersúlfóni (PES).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1474/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. ágúst 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júní 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ABYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRIS MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum. (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fræðsluáætlunin miðar að því að auðvelda blóðsjúkdómalæknum/krabbameinslæknum, augnlæknum og sjúklingum að skilja þá hættu sem tengist glæru og fylgir notkun belantamab mafodotin, svo fljótt sé hægt að greina niðurstöður glæruskoðunar og/eða breytingar á sjón og veita meðferð samkvæmt lyfjaupplýsingunum.

Fyrir markaðssetningu BLENREP (belantamab mafodotin) í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi og lögbært yfirvald komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluefnisins þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og önnur atriði áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem BLENREP (belantamab mafodotin) er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn sem búist er við að ávísi og dreifi BLENREP (belantamab mafodotin) sem og sjúklingar/umönnunaraðilar hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni sem dreift er af fagfélagi og samanstendur af eftirfarandi:

- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn (þ.m.t. blóðsjúkdómalækna/krabbameinslækna/augnlækna)
 - Leiðbeiningar vegna aukaverkana á glæru
 - Augnskimunarblað
- Fræðsluefni fyrir sjúkling
 - Leiðbeiningar vegna aukaverkana á glæru
 - Augndropakort fyrir sjúkling og apótek
- Samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) og fylgiseðill

Efnið á að ná yfir eftirfarandi lykilatriði

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn vegna aukaverkana á glæru

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn vegna aukaverkana á glæru á að innihalda eftirtalin lykilatriði:

Viðeigandi öryggisupplýsingar varðandi glærufyllingu eða breytingar í glærufyllingu sem líkjast míkroblöðrum:

- Upplýsa á sjúklinga um að aukaverkanir á glæru geta komið fram meðan á meðferðinni stendur.
- Meiri hættu er á að sjúklingar með sögu um augnþurrk fái breytingar á glærufyllingu.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig draga eigi úr öryggisvanda sem fram kemur í viðbótaraðgerðum til að lágmarka áhættu með viðeigandi eftirliti:

- Framkvæma skal augnskoðun þ.m.t. mat á sjónskerpu og skoðun með raufarlampa, við upphaf meðferðar, fyrir meðferðarloturnar 3 sem fylgja í kjölfarið og meðan á meðferð stendur eftir því sem við á klínískt.
- Hugsanlegt er að breyta þurfi skömmtum (seinka og/eða draga úr skömmtum) eða stöðva meðferðina samkvæmt alvarleika niðurstaðna hjá sjúklingum sem fá glærufyllingu með eða án breytinga á sjónskerpu.
- Leggja skal áherslu á þörf fyrir að lesa SmPC.

Lykilatriði sem koma á til skila við sjúklingaráðgjöf

- Sjúklingum á að ráðleggja notkun gervitára án rotvarnarefna a.m.k. 4 sinnum á dag meðan á meðferðinni stendur.
- Sjúklingar eiga að forðast notkun augnlinsa þar til meðferðinni lýkur.
- Sjúklingar eiga að leita til blóðsjúkdómalæknis/krabbameinslæknis ef aukaverkanir á glæru koma fram.

- Sjúklingum sem tilkynna einkenni frá glæru á að vísa til augnlæknis.
- Sjúklingum á að ráðleggja að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

Efni fyrir þjálfun heilbrigðisstarfsmanna

Líffæra- og lífeðlisfræði augans:

- Séð er fyrir myndum af auganu og þær yfirfarnar.
- Glærukvilla er lýst samkvæmt rannsóknaniðurstöðum og því sem sjúklingur greinir frá.

Lýsing á augnskoðun:

- Notkun raufarlampa gefur nákvæmar upplýsingar um líffærafræðilega byggingu augans og getur hjálpað til við að greina fjölda kvilla þ.m.t. glærukvilla eða breytingar í glæruþekju sem líkjast míkróblöðrum (sem sést við augnskoðun).
- Mæling á sjónskerpu gefur til kynna hæfni augans til að greina blæbrigði í sjónumhverfinu.
- Besta leiðrétta sjónskerpa (BCVA) vísar til sjónskerpu sem er náð með leiðréttingu (t.d. glæraugum) samkvæmt mælingum með hefðbundnu stafaspjaldi Snellens, með öðru eða báðum augum í einu.
- Yfirlit yfir sjónskerpuskor (20/20 miðað við <20/20) og hvernig sjúklingar geta leiðrétt sjón sem er undir 20/20.

Augnskimunarblað:

- Inniheldur m.a. mikilvægar upplýsingar varðandi aukaverkanir á glæru í tengslum við belantamab mafodotin, meðferð aukaverkana og leiðbeiningar sem auðvelda samskipti milli læknisins sem ávísar lyfinu og augnlæknisins.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling vegna aukaverkana á glæru

Leiðbeiningar fyrir sjúklingi vegna aukaverkana á glæru mun innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Aukaverkanir á glæru geta komið fram meðan á meðferðinni stendur. Meiri hætta er á að sjúklingar með sögu um augnþurrk fái breytingar á glæruþekju.
- Augnskoðun þ.m.t. mat á sjónskerpu og skoðun með raufarlampa við upphaf meðferðar, fyrir meðferðarloturnar 3 sem fylgja í kjölfarið og meðan á meðferðinni stendur eftir því sem við á klínískt.
- Hugsanlegt er að breyta þurfi skömmtum (seinka og/eða draga úr skömmtum) eða stöðva meðferðina samkvæmt alvarleika niðurstaðna hjá sjúklingum sem fá glærukvilla með eða án breytinga á sjónskerpu.
- Segðu blóðsjúkdómalækninum/krabbameinslækninum frá því ef þú ert með sögu um sjón- eða augnvandamál.
- Lestu fylgiseðilinn.

Lýsing á visbendingum og einkennum við hættu á glærukvilla:

- Hafðu samband við blóðsjúkdómalækninn/krabbameinslækninn ef þú finnur fyrir breytingum á sjón meðan á notkun belantamab mafodotins stendur. Einkennin eru m.a.:
 - roði, þurrkur, kláði, sviði, tilfinning um sand eða korn í auga;
 - ljósnæmi;
 - þokusýn;
 - verkur í augum;
 - óhemju vot augu.

- Ef þú finnur fyrir breytingum á sjón eða augum eftir að meðferð hófst (breytingar hafa lagast, eru viðvarandi eða hafa versnað frá síðustu heimsókn) skaltu hafa samband við blóðsjúkdómalækninn/krabbameinslækninn.
- Heilbrigðisstarfsmaðurinn biður þig að nota augndropa sem eru gervítar án rotvarnarefna meðan á meðferðinni stendur. Þú skalt nota þá samkvæmt fyrirmælum.

Augndropakort fyrir sjúkling:

- Sjúklingakort sýnir að sjúklingurinn er á meðferð með belantamab mafodotini og í kortinu eru tengiliðaupplýsingar fyrir blóðmeinalækninn/krabbameinslækninn og augnlækninn.
- Kortið á að sýna heilbrigðisstarfsmönnum við eftirlit.

Augndropakort fyrir apótek:

- Sjúklingar eiga að afhenda lyfjafræðingi augndropakort fyrir apótek til að fá gervítar án rotvarnarefna, samkvæmt leiðbeiningum.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi BLENREP hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið mergæxli eða sem hefur ekki svarað meðferð, sem hafa fengið a.m.k. fjórar meðferðir áður og sjúkdómurinn hefur ekki svarað a.m.k. einum próteasómhemli, einu ónæmistemprandi lyfi og einstofna mótefni gegn CD38 og sjúkdómur hefur versnað í síðustu meðferð, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður DEAMM-2 (205678) rannsóknarinnar á virkni belantamab mafodotins hjá sjúklingum sem hafa áður fengið þrjár eða fleiri meðferðir við mergæxli, svaraði ekki meðferð með próteasómhemli, ónæmisstillandi lyfi og and-CD38 einstofna mótefni þar ekki árangur.	Febrúar 2023
Til að staðfesta verkun og öryggi BLENREP hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið a.m.k. fjórar meðferðir áður og sjúkdómurinn hefur ekki svarað a.m.k. einum próteasómhemli, einu ónæmistemprandi lyfi og einstofna mótefni gegn CD38 og sjúkdómur hefur versnað í síðustu meðferð, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður DEAMM-3 (207495) rannsóknarinnar þar sem gerður er samanburður á belantamab mafodotini og pomalidómídi ásamt lágskammta dexametasóni (pom/dex) hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli eða sem hefur ekki svarað meðferð.	Júlí 2024

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

BLNREP 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
belantamab mafodotin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af belantamab mafodotini (50 mg/ml eftir blöndun)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat, sítrónusýru, trehalósatvíhýdrat, tvínatríumedetat, pólýsorbat 80.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

1 hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

Þrýstið hér til að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: meðhöndlið með varúð

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU//1/20/1474/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

BLNREP 100 mg þykkisstofn
belantamab mafodotin
i.v.
frumuskemmandi

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

100 mg

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

BLNREP 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn belantamab mafodotin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um BLNREP og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BLNREP
3. Hvernig nota á BLNREP
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BLNREP
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BLNREP og við hverju það er notað

BLNREP inniheldur virka efnið **belantamab mafodotin**, einstofna mótefni sem tengt er við krabbameinshindrandi efni sem getur dregið mergæxlisfrumur. Einstofna mótefnið er prótein sem hefur verið hannað til finna mergæxliskrabbameinsfrumur í líkamanum og bindast þeim. Þegar einstofna mótefnið hefur fest sig við krabbameinsfrumurnar þá losnar krabbameinshindrandi efnið og drepur krabbameinsfrumurnar.

BLNREP er notað til meðferðar hjá fullorðnum með krabbamein í beinmerg sem kallast mergæxli.

2. Áður en byrjað er að nota BLNREP

Ekki má nota BLNREP:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir belantamab mafodotini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ➔ Leitaðu ráða hjá læknum ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Augnkvillar

BLNREP getur valdið augnþurrki, þokusýn eða öðrum augnvandamálum.

Þú skalt fara í augnskoðun hjá augnlækni áður en meðferð er hafin og fyrir næstu þrjá skammta af BLNREP. Læknirinn gæti óskað eftir frekari augnprófum meðan á meðferð með BLNREP stendur. Jafnvel þótt sjónin virðist vera í lagi er mikilvægt að þú látir skoða augun meðan á meðferð með BLNREP stendur þar sem sumar breytingar eru án einkenna og sjást aðeins við augnskoðun.

- ➔ Ekki nota augnlinsur meðan á meðferðinni stendur.

Læknirinn biður þig um að nota augndropa sem kallast gervitár án rotvarnarefna að minnsta kosti 4 sinnum á dag meðan á meðferðinni stendur til þess að smyrja augun. Þú skalt nota þá samkvæmt fyrirmælum.

Ef þú tekur eftir breytingum á sjóninni gæti læknirinn gert hlé á meðferð með BLENREP eða breytt skammtinum eða sagt þér að fara til augnlæknis. Læknirinn getur ákveðið hætta meðferð með BLENREP.

➔ **Hafðu samband við lækninn** ef þú ert með þokusýn eða aðra augnkvilla.

Óeðlilegt mar og blæðing

BLENREP getur dregið úr fjölda blóðfrumna sem kallast blóðflögur og hjálpa blóðinu að storkna. Einkenni of fárra blóðflagna (blóðflagnafæðar) eru m.a.:

- óeðlilegt mar undir húð,
- blæðing varir lengur en venjulega eftir blóðprufu,
- blæðing frá nefi eða tannholdi eða alvarlegri blæðing en venjulega.

Læknirinn biður þig að fara í blóðprufu áður en þú byrjar meðferðina og reglulega meðan á meðferð með BLENREP stendur, til að skoða hvort fjöldi blóðflagna sé eðlilegur.

➔ **Láttu lækninn vita** ef þú færð óeðlilega blæðingu eða mar eða einhver einkenni sem þú hefur áhyggjur af.

Innrennslistengd viðbrögð

BLENREP er gefið með dreypi (innrennsli) í bláæð. Sumir sem fá innrennsli fá innrennslistengd viðbrögð.

➔ Sjá Innrennslistengd viðbrögð í kafla 4.

Ef þú hefur áður fengið viðbrögð við innrennsli með BLENREP eða einhverju öðru lyfi:

➔ **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita** áður en þú færð annað innrennsli.

Lungnavandamál (lungnabólga)

Alvarleg og lífshættuleg bólga í lungum hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem fengu BLENREP.

Hugsanleg einkenni lungnabólgu eru m.a.:

- Mæði
- Brjóstverkur
- Nýtilkominn eða versnandi hósti

Læknirinn getur ákveðið að gera hlé á meðferð með BLENREP eða hætta henni ef þú ert með þessi einkenni.

➔ **Láttu lækninn vita** ef einhver lungnavandamál koma fram eða einkenni í tengslum við öndun sem þú hefur áhyggjur af.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða BLENREP

- ➔ **Láttu lækinn** vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

- ➔ **Láttu lækinn** vita áður en þér er gefið lyfið.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð:

- Læknirinn biður þig að taka þungunarpróf áður en þú byrjar meðferð með BLENREP.
- Þú verður að nota örugga **getnaðarvörn** meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt af BLENREP.

Konum sem fá meðferð með þessu lyfi og vilja eignast börn er ráðlagt að fá frjósemisráðgjöf og íhuga möguleikann á að frysta egg/fósturvísu fyrir meðferð.

Ef þú ert karl sem gæti getið barn:

- Þú verður að nota örugga **getnaðarvörn** meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt af BLENREP.

Körlum sem fá meðferð með þessu lyfi er ráðlagt að láta frysta og geyma sæði fyrir meðferð.

Brjóstagið

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af BLENREP. Ekki er vitað hvort lyfið berist í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá læknum varðandi þetta.

Akstur og notkun véla

BLENREP getur valdið sjónkvillum sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla.

- ➔ **Ekki aka eða nota vélar** nema þú sért viss um að lyfið hafi ekki áhrif á sjónina. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert ekki viss.

BLENREP inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 100 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á BLENREP

Læknirinn ákveður réttan skammt af BLENREP. Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd þinni.

Ráðlagður skammtur er 2,5 mg af BLENREP fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefur þér lyfið með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) á þriggja vikna fresti.

Fyrir innrennslið skaltu nota smyrjandi og rakagefandi augndropa (gervitár án rotvarnarefna). Þú skalt halda áfram að nota augndropa að minnsta kosti 4 sinnum á dag meðan á meðferð með BLENREP stendur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér lyfið. Ef svo ólíklega vill til að þér sé gefið of mikið (ofskömmtun) skoðar læknirinn þig með tilliti til aukaverkana.

Ef gleymist að nota BLENREP

Það er mjög mikilvægt að þú mætir í alla læknistíma til að tryggja að meðferðin virki. Ef læknistími fellur niður skaltu panta annan tíma eins fljótt og hægt er.

➔ Hafðu samband við lækinn eða sjúkrahús eins fljótt og hægt er til að panta annan tíma.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Innrennslistengd viðbrögð

Sumir einstaklingar geta fengið ofnæmislik viðbrögð þegar þeir fá innrennsli. Þau koma venjulega fram innan nokkurra mínútna eða klukkustunda en geta komið fram allt að 24 klukkustundum eftir meðferð.

Einkennin eru m.a.:

- andlitsroði
- kuldahrollur
- hiti
- öndunarerfiðleikar
- hraður hjartsláttur
- lækun á blóðþrýstingi.

➔ **Fáðu læknishjálp tafarlaust** ef þú heldur að þú sért að fá innrennslistengd viðbrögð.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- augnkvillar, þar með talin röskun á glæru augans (glærurvilli), þokusýn og augnþurrkur
- ➔ **Lestu upplýsingarnar** undir „Augnkvillar“ í kafla 2 í fylgiseðlinum.
- fækkun einnar tegundar blóðfrumna sem kallast blóðflögur og hjálpa blóðinu að storkna (blóðflagnafæð), sem veldur óeðlilegu mari og blæðingum
- ➔ **Lestu upplýsingarnar** undir „Óeðlilegt mar og blæðing“ í kafla 2 í fylgiseðlinum
- sýking í lungum (lungnabólga)
- hiti
- of fá rauð blóðkorn sem flytja súrefni í blóðið (blóðleysi) sem veldur slappleika og þreytu
- of fá hvít blóðkorn í blóði (eítelfrumnafæð, hvítfrumnafæð)
- óeðlileg gildi ensíma í blóði sem bendir til lifrarkvilla (aspartat amínótransferasi, gamma glútamýltransferasi)
- ógleði
- þreyta
- niðurgangur

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- kvef eða einkenni sem líkjast kvefi eins og hósti, nefrennsli eða hálsbólga
- uppköst
- óeðlileg gildi kreatínínasa
- ljósnæmi
- augnerting
- froðukennt þvag sem bendir til þess að mikið sé af próteini í því (albúmíniga)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- augnsár, hugsanlega með sýkingu (glærubólga með sárum og sýkingu)

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- lungnabólga
- minnkað næmi glæru í auga

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BLENREP

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

BLENREP inniheldur

Virka innihaldsefnið er belantamab mafodotin. Eitt hettuglas með dufti inniheldur 100 mg af belantamab mafodotini. Eftir blöndun inniheldur lausnin 50 mg af belantamab mafodotini í hverjum ml.

Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat, sítrónusýra, trehalósa tvíhýdrat, tvínatríum edetat, pólýsorbit 80. (sjá kafla 2 "BLENREP inniheldur natríum").

Lýsing á útliti BLENREP og pakkningastærðir

BLENREP kemur fyrir sem hvítt eða gult duft í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa og lausu plastloki. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia**Luxembourg/Luxemburg**

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}> <{mánuður ÁÁÁÁ}>.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Ítarlegar leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun, blöndun og lyfjagjöf

Vöruheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er skal vera skráð með skýrum hætti í skrá sjúklingsins.

Undirbúningur innrennslislyfs, lausnar

BLNREP er frumuskemmandi krabbameinslyf. Fylgja skal réttum aðferðum við meðhöndlun. Viðhafið smitgát við blöndun og þynningu skammtalausnarinnar.

Ráðlagður skammtur af BLNREP er 2,5 mg/kg, gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti.

Reiknið út skammtinn (mg), nauðsynlegt heildarrúmmál (ml) af lausn og nauðsynlegan fjölda hettuglasa samkvæmt raunverulegri líkamsþyngd sjúklings (kg).

Blöndun

1. Takið hettuglasið/glösin með BLNREP úr kæli og leyfið að standa í um það bil 10 mínútur til að ná stofuhita.
2. Blandið hvert hettuglas með 2 ml af vatni fyrir stungulyf til að ná styrkleikanum 50 mg/ml. Snúið hettuglasinu varlega til að flýta fyrir uppleysingu. Má ekki hrista.
3. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og óeðlilegs litar. Blandaða lausnin á að vera tær eða ópallýsandi, litlaus eða gulur eða brúnn vökvi. Fargið hettuglasinu með blönduðu lausninni ef vart verður við aðskotaagnir aðrar en hálfagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um þynningu fyrir notkun í bláæð

1. Dragið nauðsynlegt magn fyrir útreiknaða skammtinn úr hverju hettuglasi.
2. Bætið nauðsynlegu magni af BLNREP við innrennslispokann sem inniheldur 250 ml af natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Blandið þynntu lausnina með því að velta henni varlega. Lokastyrkleiki þynntu lausnarinnar á vera á bilinu 0,2 mg/ml til 2 mg/ml. MÁ EKKI HRISTA.
3. Fargið allri ónotaðri blandaðri lausn af BLNREP sem eftir er í hettuglasinu.

Ef þynnta lausnin er ekki notuð strax má geyma hana í kæli (2°C til 8°C) í allt að 24 klukkustundir fyrir gjöf. Ef þynnta lausnin er geymd í kæli þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita áður en hún er gefin. Þynntu lausnina má geyma við stofuhita (20°C til 25°C) í að mesta lagi 6 klukkustundir (að innrennslistímanum meðtöldum).

Leiðbeiningar um gjöf

1. Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á a.m.k. 30 mínútum með innrennslissetti úr pólývínýlklóríði eða pólýólefíni.
2. Síun þynntu lausnarinnar er ekki nauðsynleg. Ef þynnta lausnin er hins vegar síuð er mælt með síu sem byggð er á pólýetersúlfóni (PES).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV
VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir belantamab mafodotin eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um breytingar á grunnlægri taugaflækju í glæru og minnkuðu næmi í glæru úr birtum gögnum, aukaverkanatilkynningum þ.m.t. greinilegum tíma- og skammtatengslum, áhrifin gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og í ljósi líklegs verkunarmáta, telur skýrslugjafi PRAC að orsakasamband milli belantamab mafodotins og breytinga á grunnlægri taugaflækju í glæru og minnkuðu næmi í glæru sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. Skýrslugjafi PRAC komst að þeirri niðurstöðu að uppfæra eigi lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda belantamab mafodotin í samræmi við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir belantamab mafodotin telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur belantamab mafodotin, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.