

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BLNREP 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon poeder bevat 100 mg belantamab mafodotin.

Na reconstitutie bevat de oplossing 50 mg belantamab mafodotin per ml.

Belantamab mafodotin is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat belantamab, een geafucosyleerd gehumaniseerd monoklonaal IgG1k-antilichaam bevat dat specifiek is voor B-cel maturatie-antigeen (BCMA), geproduceerd met recombinante DNA-technologie in een zoogdiercellijn (ovariumcellen van Chinese hamster) en dat geconjugeerd is met maleimidocaproyl-monomethyl-auristatine F (mcMMAF).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Gelyofiliseerd wit tot geel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BLNREP is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van multipel myeloom bij volwassen patiënten die ten minste vier eerdere behandelingen hebben gekregen en bij wie de ziekte refractair is voor ten minste één proteasoomremmer, één immunomodulerend middel en een anti-CD38-monoklonaal antilichaam en bij wie tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie is aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met BLNREP moet worden ingesteld en gecontroleerd door artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

Aanbevolen ondersteunende zorg

Patiënten moeten wanneer ze worden behandeld een oogheelkundig onderzoek ondergaan (waaronder beoordeling van de gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek) dat op baseline, voorafgaand aan de daarop volgende 3 behandelcycli, en op klinische indicatie wordt uitgevoerd door een oogspecialist (zie rubriek 4.4).

Artsen moeten patiënten adviseren om ten minste 4 keer per dag kunsttranen zonder conserveermiddelen te gebruiken, te beginnen op de eerste dag van het infuus en voortgezet tot de behandeling is afgerond, omdat dit symptomen van de cornea kan voorkomen (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten met symptomen van droge ogen kunnen aanvullende therapieën overwogen worden zoals aanbevolen door hun oogspecialist.

Dosering

De aanbevolen dosering is 2,5 mg/kg BLENREP, eenmaal per 3 weken toegediend als een intraveneus infuus.

Het wordt aangeraden de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen

Aanbevolen dosisaanpassingen voor corneale bijwerkingen staan in tabel 1. Tabel 2 bevat dosisaanpassingen voor andere bijwerkingen.

Behandeling van corneale bijwerkingen

Corneale bijwerkingen kunnen bevindingen uit oogonderzoek en/of veranderingen in de gezichtsscherpte zijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). De behandelend arts dient vooraf aan de toediening het verslag van het oogonderzoek te bestuderen en dient de dosis BLENREP te bepalen op basis van de hoogste categorie in het verslag met betrekking tot het ernstigst aangetaste oog, omdat mogelijk niet beide ogen in gelijke mate aangedaan zijn (tabel 1).

Tijdens het oogonderzoek dient de oogspecialist de volgende zaken te beoordelen:

- Bevinding(en) uit het cornea-onderzoek en de afname in de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (best corrected visual acuity, BCVA)
- Als er sprake is van een afname in BCVA, dient het verband tussen de bevindingen uit het cornea-onderzoek en BLENREP bepaald te worden.
- De hoogste gradatiecategorie voor deze onderzoeksbevindingen en BCVA moeten gemeld worden aan de behandelend arts.

Tabel 1. Dosisaanpassingen voor corneale bijwerkingen

Categorie^a	Bevindingen uit het oogonderzoek	Aanbevolen dosisaanpassingen
Licht	<i>Bevinding(en) uit het cornea-onderzoek</i> Lichte oppervlakkige keratopathie ^b <i>Verandering in BCVA</i> Afname ten opzichte van baseline van 1 regel op de Snellen gezichtsscherpte	Ga door met de behandeling in de huidige dosis.
Matig	<i>Bevinding(en) uit het cornea-onderzoek</i> Matige oppervlakkige keratopathie ^c <i>Verandering in BCVA</i> Afname ten opzichte van baseline van 2 of 3 regels (en een Snellen gezichtsscherpte die niet slechter is dan 20/200)	Onderbreek de behandeling tot verbetering in onderzoeksbevindingen en BCVA tot lichte ernst of beter. Overweeg de behandeling te hervatten in een verlaagde dosis van 1,9 mg/kg.
Ernstig	<i>Bevinding(en) uit het cornea-onderzoek</i> Ernstige oppervlakkige keratopathie ^d Cornea-epitheeldefect ^e <i>Verandering in BCVA</i>	Onderbreek de behandeling tot verbetering in onderzoeksbevindingen en BCVA tot lichte ernst of beter. Overweeg de behandeling te staken bij verslechtering van symptomen

	Afname ten opzichte van baseline van meer dan 3 regels op de Snellen gezichtsscherpte	die niet reageren op passende behandeling.
--	---	--

- ^a De ernstcategorie wordt gedefinieerd als het ernstigst aangetaste oog, omdat mogelijk niet beide ogen in gelijke mate aangedaan zijn.
- ^b Lichte oppervlakkige keratopathie (gedocumenteerde verslechtering ten opzichte van baseline), met of zonder symptomen.
- ^c Matige oppervlakkige keratopathie met of zonder vlekkerige microcystachtige neerslag, subepitheliale waas (perifeer) of een nieuwe perifere stromatroebeling.
- ^d Ernstige oppervlakkige keratopathie met of zonder diffuse microcystachtige neerslag waarbij het centrale hoornvlies betrokken is, subepitheliale waas (centraal) of een nieuwe centrale stromatroebeling.
- ^e Een corneadefect kan leiden tot cornea-ulcera. Deze dienen direct en op klinische indicatie door een oogspecialist behandeld te worden.

Tabel 2. Dosisaanpassingen voor andere bijwerkingen

Bijwerking	Ernst	Aanbevolen dosisaanpassingen
Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Graad 2-3: Plaatjestelling 25.000 tot minder dan 75.000/microliter	Overweeg BLENREP te onderbreken en/of de dosis BLENREP te verlagen tot 1,9 mg/kg
	Graad 4: Plaatjestelling minder dan 25.000/microliter	Onderbreek BLENREP tot de plaatjestelling verbetert tot graad 3 of beter. Overweeg hervatting in een verlaagde dosis van 1,9 mg/kg.
Infusioreacties (zie rubriek 4.4)	Graad 2 (matig)	Onderbreek het infuus en bied ondersteunende behandeling. Hervat op een minstens 50% lagere infuussnelheid zodra de symptomen over zijn.
	Graad 3 of 4 (ernstig)	Onderbreek het infuus en bied ondersteunende behandeling. Hervat op een minstens 50% lagere infuussnelheid zodra de symptomen over zijn. Staak het infuus definitief in het geval van een anafylactische of levensbedreigende infusioreactie en start passende spoedhulp.

Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie (eGFR ≥ 30 ml/min). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie om een dosisaanbeveling te doen (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht verminderde leverfunctie (bilirubine hoger dan ULN tot minder dan of gelijk aan $1,5 \times \text{ULN}$ of aspartaataminotransferase [ASAT] hoger dan ULN). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over patiënten met een matig verminderde leverfunctie en geen gegevens over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie om een dosisaanbeveling te doen (zie rubriek 5.2).

Lichaamsgewicht

BLNREP is niet onderzocht bij patiënten met een lichaamsgewicht $< 40 \text{ kg}$ of $> 130 \text{ kg}$ (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BLNREP bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BLNREP is bedoeld voor intraveneus gebruik.

BLNREP moet voorafgaand aan toediening als intraveneus infuus worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. BLNREP moet toegediend worden gedurende minimaal 30 minuten (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Corneale bijwerkingen

Corneale bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van BLNREP. De vaakst gemelde bijwerkingen waren keratopathie of microcystachtige epitheliale veranderingen in het cornea-epitheel (zoals gezien bij oogonderzoek) met of zonder veranderingen in de gezichtsscherpte, wazig zien en symptomen van droge ogen. Patiënten met een voorgeschiedenis van droge ogen hadden een grotere kans op het ontwikkelen van veranderingen in het cornea-epitheel. Veranderingen in de gezichtsscherpte kunnen gepaard gaan met moeite met autorijden of het bedienen van machines (zie rubriek 4.7).

Oogonderzoeken, waaronder beoordeling van de gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek, dienen uitgevoerd te worden bij baseline, voorafgaand aan de daarop volgende 3 behandelcycli en tijdens de behandeling op klinische indicatie. Patiënten moeten het advies krijgen ten minste 4 keer per dag tijdens de behandeling kunsttranen zonder conserveermiddelen toe te dienen (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten tot het einde van de behandeling het gebruik van contactlenzen vermijden.

Voor patiënten die last krijgen van keratopathie met of zonder veranderingen in de gezichtsscherpte, is mogelijk een dosisaanpassing (uitstel en/of verlaging) of staking van de behandeling nodig op grond van de ernst van de bevindingen (zie tabel 1).

Gevallen met veranderingen in de subbasale zenuwplexus van de cornea (bijv. fragmentatie van zenuwvezels en verlies van zenuwvezels) die leiden tot hypo-esthesie van de cornea en gevallen van cornea-ulcus (ulceratieve en infectieuze keratitis) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Cornea-ulcera dienen direct en op klinische indicatie door een oogspecialist behandeld te worden. Behandeling met BLNREP dient onderbroken te worden tot het cornea-ulcus is hersteld (zie tabel 1).

Trombocytopenie

Trombocytopenische voorvallen (trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd) werden vaak gemeld in onderzoek 205678. Trombocytopenie kan leiden tot ernstige bloedingen, waaronder gastro-intestinale en intracraniale bloedingen.

Een volledig bloedbeeld dient uitgevoerd te worden bij baseline en dient tijdens de behandeling, op klinische indicatie, gecontroleerd te worden. Patiënten die trombocytopenie graad 3 of 4 ondervinden of die een gelijktijdige behandeling met anticoagulantia krijgen, moeten mogelijk vaker gecontroleerd en behandeld worden door uitstel of verlaging van de dosis (zie tabel 2). Ondersteunende behandeling (bijv. plaatjestransfusies) moeten worden geboden volgens standaard medische praktijk.

Infusiereacties

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) zijn gemeld met BLENREP. De meeste IRR's waren van graad 1-2 en gingen nog dezelfde dag over (zie rubriek 4.8.) Indien een infusiereactie van graad 2 of hoger optreedt tijdens de toediening, verlaag dan de infuussnelheid of stop het infuus, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stel passende medische behandeling in en start het infuus opnieuw met een lagere snelheid wanneer de toestand van de patiënt stabiel is. Indien een IRR van graad 2 of hoger optreedt, dien dan bij volgende infusen premedicatie toe (zie tabel 2).

Pneumonitis

Er zijn gevallen van pneumonitis uit spontane meldingen en uit *named patient programs*, waaronder fatale gevallen, gezien bij het gebruik van BLENREP. Patiënten met nieuwe of verergerende onverklaarde pulmonaire symptomen (bijv. hoesten, dyspneu) dienen beoordeeld te worden om mogelijke pneumonitis uit te sluiten. In het geval van een vermoede pneumonitis van graad 3 of hoger dient BLENREP te worden gestopt. Als een pneumonitis van graad 3 of hoger wordt bevestigd, dient passende behandeling te worden gestart. De behandeling met BLENREP mag alleen worden hervat na een beoordeling van het voordeel en het risico ervan.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar geneesmiddelinteracties met belantamab mafodotin uitgevoerd. Op grond van *in-vitro*- en klinische gegevens bestaat er een laag risico van farmacokinetische of farmacodynamische geneesmiddelinteracties voor belantamab mafodotin (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moet gecontroleerd worden voordat de behandeling met BLENREP wordt gestart.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met BLENREP en gedurende 4 maanden na de laatste dosis.

Mannen

Mannen met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met BLENREP en gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van BLENREP bij zwangere vrouwen.

Op grond van het werkingsmechanisme van het cytotoxische bestanddeel monomethyl-auristatine F (MMAF) kan belantamab mafodotin embryo-foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3). Van humaan immunoglobuline G (IgG) is bekend dat het de placenta passeert; daarom kan belantamab mafodotin overgedragen worden van de moeder op de zich ontwikkelende foetus (zie rubriek 5.3).

BLENREP mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het verwachte voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus. Als een zwangere vrouw behandeld moet worden, moet ze duidelijk voorgelicht worden over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of belantamab mafodotin in de moedermelk wordt uitgescheiden. Immunoglobuline G (IgG) is in kleine hoeveelheden aanwezig in de moedermelk. Omdat belantamab mafodotin een gehumaniseerd monoklonaal IgG-antilichaam is en op grond van het werkingsmechanisme, kan het ernstige bijwerkingen veroorzaken bij kinderen die borstvoeding krijgen. Vrouwen dienen het advies te krijgen de borstvoeding te staken voor aanvang van de behandeling met BLENREP en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Op grond van bevindingen bij dieren en het werkingsmechanisme kan belantamab mafodotin de vruchtbaarheid verminderen bij vrouwen en mannen die kinderen kunnen krijgen (zie rubriek 5.3).

Daarom dienen vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die in de toekomst mogelijk kinderen willen krijgen, vóór de behandeling voorlichting te krijgen over de mogelijkheid eicellen voorafgaand aan de behandeling in te vriezen. Mannen die met dit geneesmiddel worden behandeld, krijgen het advies vóór de behandeling hun sperma in te laten vriezen en te bewaren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BLENREP heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Patiënten dienen het advies te krijgen voorzichtig te zijn wanneer ze rijden of machines bedienen, omdat BLENREP hun gezichtsvermogen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van BLENREP is beoordeeld bij 95 patiënten die in onderzoek 205678 2,5 mg/kg BLENREP kregen. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 30\%$) waren keratopathie (71%) en trombocytopenie (38%). De meest gemelde ernstige bijwerkingen waren pneumonie (7%), pyrexie (7%) en IRR's (3%). Van definitieve stopzetting vanwege bijwerkingen was sprake bij 9% van de patiënten die BLENREP kregen, waarbij 3% te maken had met bijwerkingen in het oog.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

In tabel 3 staan de bijwerkingen die zijn opgetreden bij patiënten die de aanbevolen dosis BLENREP 2,5 mg/kg eenmaal per 3 weken kregen.

De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Indien relevant staan de bijwerkingen binnen elke frequentiegroep op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten met multipel myeloom behandeld met BLENREP

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen ^a	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^b	Zeer vaak	11	7
	Bovenste luchtweginfectie	Vaak	9	0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^c	Zeer vaak	38	22
	Anemie		27	21
	Lymfopenie ^d		20	17
	Leukopenie ^e		17	6
	Neutropenie ^f		15	11
Oogaandoeningen	Keratopathie ^g	Zeer vaak	71	31
	Voorvallen van wazig zien ^h		25	4
	Voorvallen van droge ogen ⁱ		15	1
	Fotofobie	Vaak	4	0
	Oogirritatie		3	0
	Ulceratieve keratitis	Soms	1	1
	Infectieuze keratitis		1	1
	Corneahypo-esthesie ^j	Niet bekend	n.v.t.	n.v.t.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pneumonitis	Niet bekend	n.v.t.	n.v.t.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Zeer vaak	25	0
	Diarree		13	1
	Braken	Vaak	7	2
Nier- en urinewegaandoeningen	Albuminurie ^l	Vaak	2	1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak	23	4
	Vermoeidheid		16	2
Onderzoeken	Verhoogd aspartaataminotransferase	Zeer vaak	21	2
	Verhoogd gammaglutamyltransferase		11	3
	Verhoogd creatinekinase	Vaak	5	2

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiereacties ^k	Zeer vaak	21	3
---	------------------------------	-----------	----	---

n.v.t. = niet van toepassing

^a Bijwerkingen zijn gecodeerd volgens MedDRA en geclassificeerd op ernst op basis van CTCAE v4.03.

^b Omvat pneumonie en herpes simplex-pneumonie.

^c Omvat trombocytopenie en verlaagde plaatjestelling.

^d Omvat lymfopenie en verlaagde lymfocytentelling.

^e Omvat leukopenie en verlaagde leukocytentelling.

^f Omvat neutropenie en verlaagde neutrofielentelling.

^g Op grond van oogonderzoek, gekenmerkt als veranderingen in het cornea-epitheel met of zonder symptomen.

^h Omvat diplopie, gezichtsvermogen wazig, scherpzien gereduceerd en gezichtsvermogen afgenomen.

ⁱ Omvat droog oog, ongemak in het oog en oogpruritus.

^j Voorkeursterm is ooghypo-esthesie

^k Omvat voorvallen waarvan onderzoekers hebben vastgesteld dat er een verband is met het infuus. Infusiereacties kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, pyrexie, koude rillingen, diarree, nausea, asthenie, hypertensie, lethargie, tachycardie.

^l Vastgesteld bij patiënten uit het hele klinische programma voor BLENREP, waaronder onderzoek 205678. De frequentie is gebaseerd op blootstelling tijdens het gehele programma.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Corneale bijwerkingen

Corneale bijwerkingen werden beoordeeld in onderzoek 205678 aan de hand van de veiligheidspopulatie (n = 218), die patiënten omvatte die behandeld werden met 2,5 mg/kg (n = 95). Oogaandoeningen traden op bij 74% en de vaakst voorkomende bijwerkingen waren keratopathie of microcystachtige epitheliale veranderingen in het cornea-epitheel [vastgesteld tijdens oogonderzoek, met of zonder symptomen] (71%), wazig zien (25%) en symptomen van droge ogen (15%).

Afgenomen gezichtsvermogen (Snellen gezichtsscherpte slechter dan 20/50) in het betere oog werd gemeld bij 18% en ernstig verlies van gezichtsvermogen (20/200 of erger) in het oog dat beter ziet, werd gemeld bij 1% van de patiënten die belantamab mafodotin kregen.

De mediane tijd tot optreden van corneabevindingen van graad 2 of hoger (best gecorrigeerde gezichtsscherpte of keratopathie tijdens oogonderzoek) was 36 dagen (spreiding: 19 tot 143 dagen). De mediane tijd tot herstel van deze corneabevindingen was 91 dagen (spreiding: 21 tot 201 dagen). Corneabevindingen (keratopathie) leidden tot dosisuitstel bij 47% van de patiënten en dosisverlagingen bij 27% van de patiënten. Drie procent van de patiënten staakte de behandeling vanwege oculaire bijwerkingen.

Infusiereacties

Tijdens klinische onderzoeken was de incidentie van infusiegerelateerde reacties (IRR's) met belantamab mafodotin 2,5 mg/kg 21% en de meeste (90%) traden op tijdens het eerste infuus. De meeste IRR's werden gemeld als graad 1 (6%) en graad 2 (12%), terwijl 3% last kreeg van IRR's van graad 3. Ernstige IRR's werden gemeld door 4% van de patiënten en omvatten onder meer symptomen van pyrexie en lethargie. De mediane tijd tot optreden en de mediane duur van het eerste optreden van een IRR was 1 dag. Eén patiënt (1%) die last kreeg van IRR's van graad 3 bij het eerste en tweede infuus, staakte de behandeling vanwege IRR's. IRR's van graad 4 of 5 werden niet gemeld.

Trombocytopenie

Trombocytopenische voorvallen (trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd) traden op bij 38% van de patiënten die behandeld werden met belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Trombocytopenische voorvallen van graad 2 traden op bij 3% van de patiënten, van graad 3 bij 9% en van graad 4 bij 13%.

Bloedingen van graad 3 traden op bij 2% van de patiënten en bloedingen van graad 4 of 5 werden niet gemeld.

Infecties

Infecties van de bovenste luchtwegen werden vaak gemeld tijdens het gehele klinische programma met belantamab mafodotin en deze waren meestal licht tot matig (graad 1 tot 3), traden op bij 9% van de patiënten die werden behandeld met belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Er werden geen ernstige ongewenste voorvallen van infecties van de bovenste luchtwegen gemeld.

Pneumonie was de vaakst voorkomende infectie die gemeld werd bij 11% van de patiënten die behandeld werden met 2,5 mg/kg belantamab mafodotin. Pneumonie was ook het meest voorkomende ernstige ongewenste voorval en werd gemeld bij 7% van de patiënten. Infecties met een dodelijke afloop waren voornamelijk te wijten aan pneumonie (1%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering in klinische onderzoeken.

Er bestaat geen specifiek tegengif voor een overdosis belantamab mafodotin. In het geval van een overdosis dient de patiënt gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van bijwerkingen en dient direct passende ondersteunende behandeling te worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX15

Werkingsmechanisme

Belantamab mafodotin is een gehumaniseerd monoklonaal IgG1κ-antilichaam dat geconjugeerd is met een cytotoxisch middel, maleimidocaproyl-monomethyl-auristatine F (mcMMAF). Belantamab mafodotin bindt zich aan BCMA op het celoppervlak en wordt snel geïnternaliseerd. Zodra het zich in de tumorcel bevindt, wordt het cytotoxische middel afgegeven waarbij het het microtubulusnetwerk verstoort wat leidt tot stopzetting van de celcyclus en apoptose. Het antilichaam versterkt de rekrutering en activering van immunologische effectorcellen, waarbij het tumorcellen doodt door antilichaamafhankelijke cytotoxiciteit en fagocytose. Door belantamab mafodotin geïnduceerde apoptose gaat gepaard met markers van immunogene celdood, wat kan bijdragen aan een adaptieve immuunrespons op tumorcellen.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Op grond van de blootstelling-QTc-analyse was er bij belantamab mafodotin geen sprake van betekenisvolle QTc-verlenging (> 10 ms) in de aanbevolen dosis van 2,5 mg/kg eenmaal per 3 weken.

Immunogeniciteit

Tijdens klinische onderzoeken bij patiënten met multipel myeloom testte < 1% van de patiënten (2/274) positief op antilichamen tegen belantamab mafodotin na het krijgen van belantamab mafodotin. Een van de twee patiënten testte positief op neutraliserende antilichamen tegen belantamab mafodotin.

Klinische werkzaamheid

Onderzoek 205678 was een open-label, tweearmig, multicenter fase II-onderzoek waarin belantamab mafodotin werd beoordeeld als monotherapie bij patiënten met multipel myeloom die een terugval hadden na behandeling met ten minste 3 eerdere behandelingen en die refractair waren voor een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam alleen of in combinatie. Patiënten werden opgenomen in het onderzoek als ze een autologe stamceltransplantatie hadden ondergaan of als ze beschouwd werden als niet geschikt voor een transplantaat en een meetbare ziekte hadden volgens de criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG).

Patiënten werden gerandomiseerd naar 2,5 mg/kg (N = 97) of 3,4 mg/kg (N = 99) belantamab mafodotin toegediend door middel van intraveneuze infusie elke 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie tabel 4).

De gegevens hieronder komen uit het cohort van 2,5 mg/kg dat de aanbevolen therapeutische dosis kreeg gebaseerd op algehele beoordeling van voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

Tabel 4: Demografische en ziektekenmerken bij baseline

Kenmerken bij baseline		2,5 mg/kg (N = 97)
Leeftijd	Mediaan (spreiding) Interkwartielafstand	65,0 (39-85) 60-70
Geslacht	Man Vrouw	51 (53%) 46 (47%)
ECOG bij baseline	0/1 2	33%, 50%, 17%
ISS-stadium bij screening	II III	33 (34%) 42 (43%)
Cytogenetisch risico	Hoog risico*	26 (27%)
Aantal eerdere lijnen	Mediaan Spreiding	7 (3-21)
Blootstellingsduur	Mediaan Spreiding	9 weken (2-75)
Behandelecycli	Mediaan Spreiding	3 (1-17)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

ISS = *International Staging System*

*Cytogenetische factoren van hoog risico [positief op t (4;14), t (14;16) en 17p13del]

Het primaire eindpunt was het algehele responspercentage zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) op grond van de uniforme responscriteria voor multipel myeloom van de IMWG. In tabel 5 staan de resultaten uit onderzoek 205678.

Tabel 5. Werkzaamheid van BLENREP bij patiënten met multipel myeloom in onderzoek 205678

Klinische respons	2,5 mg/kg (N = 97)
Totaal responspercentage (ORR), % (97,5%-BI)	32% (22, 44)
Stringente complete respons (sCR), n (%)	2 (2%)
Complete respons (CR), n (%)	5 (5%)
Zeer goede partiële respons (VGPR), n (%)	11 (11%)
Partiële respons (PR), n (%)	13 (13%)
Clinical benefit rate (CBR)*, % (95%-BI)	36% (26,6, 46,5)
Mediane responsduur in maanden (95%-BI)	11 (4,2 tot niet bereikt)
Waarschijnlijkheid van een aanhoudende respons na 12 maanden (95%-BI)	0,50 (0,29, 0,68)
Mediane tijd tot respons in maanden ^a (95%-BI)	1,5 (1,0, 2,1)
Mediane tijd tot beste respons in maanden ^a (95%-BI)	2,2 (1,5, 3,6)
Mediane totale overleving (OS) in maanden (95%-BI)	13,7 (9,9 tot niet bereikt)
Overlevingskans na 12 maanden (95%-BI)	0,57 (0,46, 0,66)

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

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BLENREP in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale concentratie belantamab mafodotin werd bereikt op of kort na het einde van het infuus, terwijl de cys-mcMMAF-concentraties ~24 uur na toediening hun piek bereikten. De geometrisch gemiddelde C_{max} - en $AUC_{(0-tau)}$ -concentraties belantamab mafodotin waren respectievelijk 43 mcg/ml en 4.666 mcg.u/ml. De geometrisch gemiddelde C_{max} - en $AUC_{(0-168u)}$ -concentraties cys-mcMMAF waren respectievelijk 0,90 ng/ml en 84 ng.u/ml.

Distributie

Het gemiddelde steady-state-verdelingsvolume van belantamab mafodotin was 10,8 l.

Biotransformatie

Het wordt verwacht dat het monoklonale-antilichaamgedeelte van belantamab mafodotin proteolyse ondergaat tot kleine peptiden en individuele aminozuren door alomtegenwoordige proteolytische enzymen. Cys-mcMMAF had een beperkte metabole klaring in incubatie-onderzoeken met humane hepatische S9-fracties.

Geneesmiddelinteracties

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat cys-mcMMAF een substraat is van organisch aniontransportpolypeptide (OATP)1B1 en OATP1B3, multigeneesmiddelresistentiegeassocieerd-eiwit (MRP)1, MRP2, MRP3, galzoutexportpomp (BSEP) en een mogelijke substraat van P-glycoproteïne (P-gp).

Eliminatie

Belantamab mafodotin werd langzaam geklaard met een totale plasmaklaring van 0,92 l/dag en een terminale halfwaardetijd van 12 dagen. In de loop van de tijd werd de klaring verlaagd met 28% tot 0,67 l/dag met een eliminatiehalfwaardetijd van 14 dagen. De cys-mcMMAF-concentraties voor toediening lagen bij elke dosis doorgaans onder de kwantificatiegrens (0,05 ng/ml).

In een onderzoek bij dieren werd ongeveer 83% van de radioactieve dosis cys-mcMMAF uitgescheiden in de feces; urinaire uitscheiding (ongeveer 13%) was een nevenroute; intacte cys-mcMMAF werd gevonden in menselijke urine, zonder bewijs van andere MMAF-gerelateerde metabolieten.

Lineariteit/non-lineariteit

Belantamab mafodotin vertoont een dosisproportionele farmacokinetiek in het gehele aanbevolen dosisbereik met een verlaging van de klaring in de loop van de tijd.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij oudere patiënten. Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek dat leeftijd geen significante covariabele was.

Verminderde nierfunctie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Uit de farmacokinetische analyses van de populatie met patiënten met een normale nierfunctie en met een licht tot matig verminderde nierfunctie bleek dat de nierfunctie geen significante covariabele was.

Verminderde leverfunctie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Uit de farmacokinetische analyses van de populatie met patiënten met een normale leverfunctie en met een licht verminderde leverfunctie bleek dat de leverfunctie geen significante covariabele was.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht was een significante covariabele in farmacokinetische populatieanalyses. Belantamab mafodotin C_{tau} was naar verwachting + 10% bij een lichaamsgewicht van 100 kg (+ 20% voor 130 kg) en - 10% bij een lichaamsgewicht van 55 kg (- 20% voor 40 kg) in vergelijking met de typische patiënt (75 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

In niet-klinische onderzoeken waren de belangrijkste nadelige bevindingen (die direct verband hielden met belantamab mafodotin) bij ratten en apen in blootstellingen van $\geq 1,2$ keer de aanbevolen klinische dosis van 2,5 mg/kg verhoogde leverenzymen die soms gepaard gingen met hepatocellulaire necrose bij respectievelijk ≥ 10 en ≥ 3 mg/kg en verhogingen van alveolaire macrofagen die gepaard gingen met eosinofiel materiaal in de longen bij doses van ≥ 3 mg/kg (alleen ratten). De meeste bevindingen bij dieren hielden verband met het cytotoxische geneesmiddelconjugaat. De

histopathologische veranderingen die werden gezien in de testes en longen, waren niet omkeerbaar bij ratten.

Single-cell-necrose in het cornea-epitheel en/of toegenomen mitose van cornea-epitheelcellen werd gezien bij ratten en konijnen. Ontsteking van het corneale stroma correlerend met oppervlakkige waas en vascularisatie werd gezien bij konijnen. Belantamab mafodotin werd opgenomen in de cellen in het gehele lichaam door een mechanisme dat geen verband houdt met BCMA-receptorexpressie op het celmembraan.

Carcinogenese/mutagenese

Belantamab mafodotin was genotoxisch tijdens een *in-vitro*-screeningassay in menselijke lymfocyten. Dit komt overeen met het farmacologische effect van door cys-mcMMAF gemediceerde verstoring van microtubuli waardoor aneuploidie wordt veroorzaakt.

Er zijn geen carcinogeniteits- of definitieve genotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd met belantamab mafodotin.

Reproductietoxicologie

Er is geen onderzoek bij dieren uitgevoerd ter beoordeling van de mogelijke effecten van belantamab mafodotin op de reproductie of ontwikkeling. Het werkingsmechanisme is het doden van snel delende cellen, wat een zich ontwikkelend embryo zou aantasten dat cellen heeft die zich snel delen. Er is ook een mogelijk risico op erfelijke veranderingen via aneuploidie in vrouwelijke kiemcellen.

Effecten op de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen zijn waargenomen bij dieren in doses van ≥ 10 mg/kg. Dit is ongeveer 4 keer de blootstelling van de klinische dosis. Geluteïniseerde non-ovulatoire follikels werden gezien in de eileiders van ratten na 3 wekelijkse doses. Bevindingen in mannelijke geslachtsorganen die ernstig waren en progressie vertoonden na herhaalde toediening bij ratten, omvatten duidelijke degeneratie/atrofie van testiskanaaltjes die doorgaans niet herstelden na stopzetting van de toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Citroenzuur
Trehalosedihydraat
Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

De gereconstitueerde oplossing kan maximaal 4 uur worden bewaard op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) of in een koelkast (2 °C – 8 °C) gedurende maximaal 4 uur. Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan die vóór toediening gedurende maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard. Niet in de vriezer bewaren. Laat de verdunde oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen als die is bewaard in de koelkast.

De verdunde oplossing voor infusie kan maximaal 6 uur (inclusief infusietijd) op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type 1-glas afgesloten met een bromobutylrubberen stop en aluminium verzegeling met een verwijderbare plastic dop, die 100 mg poeder bevat.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing voor infusie

BLNREP is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker. De procedures voor het correct verwerken moeten worden gevolgd. Gebruik aseptische technieken voor de reconstitutie en verdunning van de te dienen oplossing.

De aanbevolen dosis BLNREP is 2,5 mg/kg toegediend als een intraveneus infuus eenmaal per 3 weken.

Bereken de dosis (in mg), het totale volume (in ml) van de benodigde oplossing en het aantal injectieflacons die nodig zijn op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt (in kg).

Reconstitutie

1. Haal de injectieflacon(s) BLNREP uit de koelkast en laat ongeveer 10 minuten staan om op kamertemperatuur te komen.
2. Reconstitueer elke injectieflacon met 2 ml water voor injecties voor het verkrijgen van een concentratie van 50 mg/ml. Draai de injectieflacon rustig rond om het oplossen te bevorderen. Niet schudden.
3. Controleer de gereconstitueerde oplossing visueel op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing moet een heldere tot opalescente, kleurloze tot gele tot bruine vloeistof zijn. Gooi de gereconstitueerde injectieflacon weg als vreemde deeltjes met uitzondering van doorzichtige tot witte eiwitachtige deeltjes worden gezien.

Instructies voor verdunning voor intraveneus gebruik

1. Trek het benodigde volume op voor de berekende dosis uit elke injectieflacon.
2. Voeg de benodigde hoeveelheid BLENREP toe aan de infuuszak met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 0,2 mg/ml en 2 mg/ml liggen. NIET SCHUDDEN.
3. Gooi eventueel ongebruikte gereconstitueerde oplossing BLENREP die in de injectieflacon is achtergebleven weg.

Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan die bewaard worden in een koelkast (2 °C – 8 °C) gedurende maximaal 24 uur voor toediening. Laat de verdunde oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen als die is bewaard in de koelkast. De verdunde oplossing kan maximaal 6 uur (inclusief infusietijd) op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) worden bewaard.

Instructies voor toediening

1. Dien de verdunde oplossing toe door middel van intraveneuze infusie gedurende minimaal 30 minuten met een infusset van polyvinylchloride of polyolefine.
2. Het is niet nodig de verdunde oplossing te filteren. Als de verdunde oplossing wel gefilterd wordt, wordt een filter op basis van polyethersulfoon (PES) aanbevolen.

Weggooiën

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1474/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2020
Datum van laatste verlenging: 29 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om hematologen/oncologen, oogspecialisten en patiënten te helpen de cornea-risico's in verband met belantamab mafodotin te begrijpen, zodat bevindingen van cornea-onderzoek en/of visuele veranderingen onmiddellijk kunnen worden geïdentificeerd en behandeld volgens de productetikettering.

Voorafgaand aan het in de handel brengen van BLENREP (belantamab mafodotin) in elke lidstaat dient de vergunninghouder de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar BLENREP (belantamab mafodotin) op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat ze BLENREP (belantamab mafodotin) voorschrijven, verstrekken of krijgen, toegang hebben tot / voorzien worden van de volgende educatieve materialen. Deze moeten door professionele instanties verspreid worden in de vorm van:

- Educatieve materialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (inclusief hematologen/oncologen/oogspecialisten):
 - Handleiding voor corneale bijwerkingen
 - Screeningskaart voor oogzorg
- Educatieve materialen voor de patiënt:
 - Handleiding voor corneale bijwerkingen
 - Oogdruppelkaart op zakformaat voor patiënt en apotheek
- Samenvatting van de productkenmerken (SPC) en bijsluiter

Belangrijke elementen die moeten worden opgenomen

De handleiding voor corneale bijwerkingen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De handleiding voor corneale bijwerkingen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende belangrijke informatie bevatten:

Relevante informatie over de veiligheidsproblemen betreffende keratopathie of microcystachtige epitheelveranderingen in het cornea-epitheel:

- Adviseer patiënten dat corneale bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van droge ogen hebben meer kans op veranderingen van het cornea-epitheel.

Details over hoe de veiligheidsproblemen die worden aangepakt door de aanvullende risicobeperkende maatregelen door middel van aangepaste monitoring, tot een minimum beperkt kunnen worden:

- Oogonderzoeken, waaronder beoordeling van de gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek, dienen uitgevoerd te worden bij baseline, voorafgaand aan de daarop volgende 3 behandelcycli en op klinische indicatie tijdens de behandeling.
- Voor patiënten die keratopathie ervaren met of zonder veranderingen in gezichtsscherpte, is mogelijk een dosisaanpassing (uitstel en/of verlaging) of stopzetting van de behandeling nodig op basis van de ernst van de bevindingen.
- Benadruk de noodzaak om de SPC te raadplegen.

Kernboodschappen die met de patiënt besproken moeten worden:

- Patiënten moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling ten minste 4 keer per dag kunsttranen zonder conserveermiddel toe te dienen.
- Patiënten moeten tot het einde van de behandeling het gebruik van contactlenzen vermijden.
- Als er corneale bijwerkingen optreden moeten patiënten hun hematoloog/oncoloog raadplegen.
- Patiënten die symptomen van de cornea melden, moeten doorverwezen worden naar een oogspecialist.
- Patiënten moeten het advies krijgen voorzichtig te zijn wanneer ze rijden of machines bedienen.

Trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Anatomie en fysiologie van het oog:

- Afbeeldingen van het oog worden meegeleverd en beoordeeld.
- Keratopathie wordt gekarakteriseerd op basis van onderzoeksbevindingen en door patiënten gemelde uitkomsten.

Beschrijving van oogonderzoeken:

- Het gebruik van spleetlamponderzoeken biedt nauwkeurige informatie over de anatomische structuren in het oog. Ze kunnen bijdragen aan het opsporen van een groot aantal aandoeningen, waaronder keratopathie of microcystachtige epitheelveranderingen in het cornea-epitheel (zoals te zien bij oogonderzoek).
- Beschrijving van de gezichtsscherpte geeft een indicatie van de mate waarin het visuele systeem in staat is de zichtbare omgeving nauwkeurig te onderscheiden.
- De best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) verwijst naar de gezichtsscherpte die wordt verkregen met correctie (zoals een bril), zoals gemeten op de standaard Snellen gezichtsscherptekaart, met één oog en met twee ogen.
- Overzicht van de gezichtsscherptescores (20/20 versus < 20/20) en hoe een score van minder dan 20/20 gecorrigeerd kan worden en hoe patiënten ermee om kunnen gaan.

Screeningskaart voor oogzorg:

- Bevat belangrijke informatie met betrekking tot corneale bijwerkingen geassocieerd met belantamab mafodotin, behandeling van bijwerkingen en instructies om de communicatie tussen voorschrijvers en oogspecialisten voor patiënten te vergemakkelijken.

Handleiding voor corneale bijwerkingen voor de patiënt

De handleidingen voor corneale bijwerkingen voor de patiënt zal de volgende belangrijke informatie bevatten:

- Corneale bijwerkingen kunnen tijdens de behandeling optreden. Patiënten met een voorgeschiedenis van droge ogen hebben een grotere kans op het ontwikkelen van veranderingen in het cornea-epitheel.
- Oogonderzoeken, inclusief beoordeling van gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek, moeten worden uitgevoerd bij baseline, vóór de hierop volgende 3 behandelcycli en op klinische indicatie tijdens de behandeling.
- Voor patiënten die keratopathie ervaren met of zonder veranderingen in gezichtsscherpte, is mogelijk een dosisaanpassing (uitstel en/of verlaging) of stopzetting van de behandeling nodig op basis van de ernst van de bevindingen.
- Vertel het uw hematoloog/oncoloog als u in het verleden problemen met uw gezichtsvermogen of ogen heeft gehad.
- Raadpleeg de bijsluiter.

Een beschrijving van het teken en de symptomen van het risico op keratopathie:

- Als u tijdens het gebruik van belantamab mafodotin veranderingen in uw gezichtsvermogen ervaart, neem dan contact op met uw hematoloog/oncoloog. Veranderingen omvatten de volgende symptomen:
 - roodheid, droogheid, jeuk, branderig gevoel of zanderig of korrelig gevoel in uw ogen;
 - gevoeligheid voor licht;
 - wazig zien;
 - pijn in uw ogen;
 - overmatig tranende ogen.
- Als u na het starten van de behandeling veranderingen in uw gezichtsvermogen of ogen ervaart (veranderingen zijn verbeterd, gelijk gebleven of verslechterd sinds uw laatste afspraak), neem dan contact op met uw hematoloog/oncoloog.
- Uw zorgverlener vraagt u om tijdens de behandeling oogdruppels te gebruiken die kunsttranen zonder conserveermiddel worden genoemd. U moet deze indruppelen volgens de instructies.

Oogdruppelkaart op zakformaat voor de patiënt

- Op de patiëntenkaart staat dat de patiënt wordt behandeld met belantamab mafodotin en de kaart bevat contactgegevens voor de hematoloog/oncoloog en de oogspecialist.
- Laat de patiëntenkaart op zakformaat zien aan uw zorgverleners bij vervolfbezoeken.

Oogdruppelkaart op zakformaat voor de apotheek

- Patiënten moeten de apotheekkaart op zakformaat aan de apotheker laten zien om oogdruppels te vinden, zogenaamde kunsttranen zonder conserveermiddel, zoals aangegeven.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van BLENREP te bevestigen bij volwassen patiënten met gerecidiveerd/refractair multipel myeloom die ten minste vier eerdere behandelingen hebben gekregen en bij wie de ziekte refractair is voor ten minste één proteasoomremmer, één immunomodulerend middel en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam, en bij wie tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie is aangetoond, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van het DREAMM-2 (205678)-onderzoek, waarbij de werkzaamheid van belantamab mafodotin bij patiënten met multipel myeloom wordt onderzocht die 3 of meer eerdere behandelingen hebben gekregen, refractair zijn voor een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en bij wie een anti-CD38-antilichaam heeft gefaald.	Februari 2023
Om de werkzaamheid en veiligheid van BLENREP te bevestigen bij volwassen patiënten met multipel myeloom die ten minste vier eerdere behandelingen hebben gekregen en bij wie de ziekte refractair is voor ten minste één proteasoomremmer, één immunomodulerend middel en een monoklonaal anti-CD38-antilichaam, en bij wie tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie is aangetoond, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van het	Juli 2024

DREAMM-3 (207495)-onderzoek, waarin de werkzaamheid van belantamab mafodotin versus pomalidomide in combinatie met een lage dosis dexamethason (pom/dex) wordt vergeleken bij patiënten met gereciveerd/refractair multipel myeloom.	
--	--

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BLNREP 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
belantamab mafodotin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg belantamab mafodotin (50 mg/ml na reconstitutie)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat, citroenzuur, trehalosedihydraat, dinatriumedetaat, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

1 injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalig gebruik.

Druk hier om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1474/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BLNREP 100 mg poeder voor concentraat
belantamab mafodotin
i.v.
cytotoxisch

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

BLENREP 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie belantamab mafodotin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BLENREP en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BLENREP en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BLENREP bevat de werkzame stof **belantamab mafodotin**, een *monoklonaal antilichaam* dat aan een stof tegen kanker is gebonden die multipel myeloomcellen kan doden. Het monoklonale antilichaam is een eiwit dat is gemaakt om de multipel myeloomcellen in uw lichaam te vinden en zich eraan te binden.

Zodra het zich heeft gebonden aan de kankercellen, wordt de stof tegen kanker vrijgegeven en doodt die de kankercellen.

BLENREP wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen die een vorm van kanker van het beenmerg hebben die multipel myeloom wordt genoemd.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **Neem contact op met uw arts als u denkt dat dit voor u geldt.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Problemen met uw ogen

BLENREP kan droge ogen, wazig zien of andere problemen met uw ogen veroorzaken.

U moet een oogonderzoek laten doen door een oogspecialist voordat u begint met de behandeling en voor de hierop volgende drie doses BLENREP. Uw arts kan vragen om meer oogtesten in de periode dat u met BLENREP behandeld wordt. Ook als uw gezichtsvermogen goed lijkt, is het belangrijk dat uw ogen tijdens de behandeling met BLENREP worden gecontroleerd, omdat bepaalde veranderingen kunnen optreden zonder dat u klachten heeft en alleen kunnen worden gezien bij een oogonderzoek.

→ **Draag geen contactlenzen tijdens uw behandeling.**

Uw arts vraagt u om tijdens de behandeling ten minste 4 keer per dag oogdruppels te gebruiken die *kunstranen zonder conserveermiddel* worden genoemd om uw ogen vochtig te maken en te houden. U moet deze indruppelen volgens de instructies.

Als u veranderingen in uw gezichtsvermogen opmerkt, kan uw arts de behandeling met BLENREP uitstellen of de dosis aanpassen of u vragen een afspraak te maken bij een oogspecialist. Mogelijk beslist uw arts de behandeling met BLENREP te stoppen.

➔ **Neem contact op met uw arts** als u wazig gaat zien of andere oogproblemen heeft.

Abnormale blauwe plekken en bloedingen

BLENREP kan het aantal bloedcellen die *bloedplaatjes* worden genoemd, verlagen. Bloedplaatjes helpen uw bloed te stollen.

Klachten door lage aantallen bloedplaatjes (*trombocytopenie*) zijn onder meer:

- abnormale blauwe plekken onder de huid;
- langer dan normaal bloeden na een test;
- bloedneus of bloedend tandvlees of ernstigere bloedingen.

Uw arts vraagt u een bloedtest te laten doen voordat u begint met uw behandeling en regelmatig tijdens uw behandeling met BLENREP, om te controleren of het aantal bloedplaatjes normaal is.

➔ **Vertel het uw arts** als u last krijgt van abnormale bloedingen of blauwe plekken of andere klachten waar u zich zorgen over maakt.

Infusiereacties

U krijgt BLENREP via een druppelinfuus in een ader. Sommige mensen die infusen krijgen, ontwikkelen *infusiereacties*.

➔ Zie ‘infusiereacties’ in rubriek 4.

Als u eerder een reactie heeft gehad op een infuus met BLENREP of een ander geneesmiddel:

➔ **Vertel dit uw arts of verpleegkundige** voordat u nog een infuus krijgt.

Longklachten (pneumonitis)

Sommige mensen die BLENREP hebben gekregen, kregen een ernstige en levensbedreigende longontsteking.

Mogelijke symptomen van een longontsteking zijn:

- kortademigheid
- pijn op de borst
- beginnen met hoesten of hoesten dat erger wordt

Uw arts kan beslissen de behandeling met BLENREP uit te stellen of te stoppen als u last krijgt van deze klachten.

➔ **Vertel het uw arts** als u last krijgt van longklachten of andere ademhalingsklachten waar u zich zorgen over maakt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet bestemd voor gebruik bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- ➔ Gebruikt u naast BLENREP nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Zwangerschap en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

- ➔ **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Bent u een vrouw die zwanger zou kunnen worden?

- Uw arts vraagt u een zwangerschapstest te doen voordat u begint met uw behandeling met BLENREP.
- U moet effectieve **anticonceptie** gebruiken tijdens de behandeling en nog 4 maanden na uw laatste dosis BLENREP.

Vrouwen die met dit geneesmiddel worden behandeld en die kinderen willen, krijgen het advies zich voor te laten lichten over vruchtbaarheid en om vóór de behandeling na te denken over opties zoals het invriezen van eitjes/embryo's.

Bent u een man die een kind kan verwekken?

- U moet effectieve **anticonceptie** gebruiken tijdens de behandeling en nog 6 maanden na uw laatste dosis BLENREP.

Mannen die met dit geneesmiddel worden behandeld, krijgen het advies vóór de behandeling hun sperma in te laten vriezen en te bewaren.

Borstvoeding

U mag tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na uw laatste dosis BLENREP geen borstvoeding geven.

Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk komt. Bespreek dit met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

BLENREP kan problemen met uw gezichtsvermogen veroorzaken die uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

- ➔ **Rijd niet en gebruik geen machines**, behalve als u zeker weet dat uw gezichtsvermogen niet aangetast is. Weet u het niet zeker? Neem dan contact op met uw arts.

BLENREP bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Uw arts bepaalt de juiste dosis BLENREP. De dosis wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht.

De aanbevolen dosis is 2,5 mg BLENREP per kilogram lichaamsgewicht. Het wordt elke drie weken door uw arts of verpleegkundige gegeven als druppelinfuus in een ader (*intraveneus infuus*).

Voorafgaand aan uw infuus moet u bevochtigende en vochtinbrengende oogdruppels (kunsttranen zonder conserveermiddel) indruppelen. Zolang u behandeld wordt met BLENREP, moet u ten minste 4 keer per dag de oogdruppels blijven gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Uw arts of verpleegkundige geeft dit middel. In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel (een overdosis) krijgt, controleert uw arts u op bijwerkingen.

Heeft u een dosis BLENREP niet gekregen?

Het is heel belangrijk om naar al uw afspraken te gaan om er zeker van te zijn dat uw behandeling werkt. Als u een afspraak mist, maak dan zo snel mogelijk een nieuwe.

- ➔ Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Infusiereacties

Sommige mensen kunnen allergieachtige reacties krijgen als ze een infuus krijgen. Deze ontwikkelen zich meestal binnen minuten of uren na de behandeling, maar kunnen tot 24 uur na de behandeling optreden.

Klachten zijn onder andere:

- overmatig blozen
- koude rillingen
- koorts
- moeilijk ademen
- snelle hartslag
- bloeddruk die opeens veel lager wordt

- ➔ **Roep direct medische hulp** in als u denkt dat u een reactie heeft.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Oogproblemen, waaronder afwijking van het hoornvlies van het oog (*keratopathie*), wazig zien en droge ogen.
➔ **Lees de informatie** over 'Problemen met uw ogen' in rubriek 2 van deze bijsluiter.
- Laag aantal van een type bloedcel dat 'bloedplaatje' wordt genoemd en dat het bloed helpt te stollen (*trombocytopenie*). Dit veroorzaakt abnormale blauwe plekken en bloedingen.
➔ **Lees de informatie** over 'Abnormale blauwe plekken en bloedingen' in rubriek 2 van deze bijsluiter.
- Infectie van de longen (*pneumonie*)
- Koorts
- Laag aantal rode bloedcellen; dit zijn de cellen die zuurstof in het bloed vervoeren (*anemie*). Dit veroorzaakt zwakte en vermoeidheid
- Laag aantal witte bloedcellen in het bloed (*lymfopenie, leukopenie en neutropenie*)

- Afwijkende concentraties enzymen in het bloed die wijzen op leverproblemen (*aspartaataminotransferase, gammaglutamytransferase*)
- Misselijkheid
- Moe gevoel (vermoeidheid)
- Diarree

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- Verkoudheid of verkoudheidachtige klachten zoals hoesten, loopneus of keelpijn
- Braken
- Abnormale waarden van creatinekinase
- Gevoeligheid voor licht (fotofobie)
- Oogirritatie
- Schuimende of bruisende urine, wat wijst op een hoog gehalte eiwitten in uw plas (*albuminurie*)

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- Oogzweertjes, mogelijk met infectie (*ulceratieve en infectieuze keratitis*)

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Ontsteking van de longen (*pneumonitis*)
- Verminderde gevoeligheid van het hoornvlies van het oog (*hypo-esthesie van het hoornvlies*)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is belantamab mafodotin. Eén injectieflacon met poeder bevat 100 mg belantamab mafodotin. Na reconstitutie bevat de oplossing 50 mg belantamab mafodotin per ml.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat, citroenzuur, trehalosedihydraat, dinatriumedetaat en polysorbaat 80 (zie rubriek 2 ‘BLENREP bevat natrium’).

Hoe ziet BLENREP eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BLENREP wordt geleverd als een wit tot geel poeder in een glazen injectieflacon met een rubberen stop en een verwijderbare plastic dop. Elke doos bevat één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <MM/JJJJ><{maand JJJJ}>.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Stapsgewijze instructies voor gebruik en het hanteren, reconstitueren en toedienen

De handelsnaam en het batchnummer van het toegediende product moeten goed geregistreerd worden in het patiëntendossier.

Bereiding van de oplossing voor infusie

BLNREP is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker. De procedures voor het correct hanteren moeten worden gevolgd. Gebruik aseptische technieken voor de reconstitutie en verdunning van de toe te dienen oplossing.

De aanbevolen dosis BLNREP is 2,5 mg/kg toegediend als een intraveneus infuus eenmaal per 3 weken.

Bereken de dosis (in mg), het totale volume (in ml) van de benodigde oplossing en het aantal injectieflacons die nodig zijn op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt (in kg).

Reconstitutie

1. Haal de injectieflacon(s) BLNREP uit de koelkast en laat ongeveer 10 minuten staan om op kamertemperatuur te komen.
2. Reconstitueer elke injectieflacon met 2 ml water voor injecties voor het verkrijgen van een concentratie van 50 mg/ml. Draai de injectieflacon rustig rond om het oplossen te bevorderen. Niet schudden.
3. Controleer de gereconstitueerde oplossing visueel op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing moet een heldere tot opalescente, kleurloze tot gele tot bruine vloeistof zijn. Gooi de gereconstitueerde injectieflacon weg als vreemde deeltjes met uitzondering van doorzichtige tot witte eiwitachtige deeltjes worden gezien.

Instructies voor verdunning voor intraveneus gebruik

1. Trek het benodigde volume op voor de berekende dosis uit elke injectieflacon.
2. Voeg de benodigde hoeveelheid BLNREP toe aan de infuuszak met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 0,2 mg/ml en 2 mg/ml liggen. NIET SCHUDDEN.
3. Gooi eventueel ongebruikte gereconstitueerde oplossing BLNREP die in de injectieflacon is achtergebleven weg.

Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan die bewaard worden in een koelkast (2 °C – 8 °C) gedurende maximaal 24 uur voor toediening. Laat de verdunde oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen als die is bewaard in de koelkast. De verdunde oplossing kan maximaal 6 uur (inclusief infusietijd) op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) worden bewaard.

Instructies voor toediening

1. Dien de verdunde oplossing toe door middel van intraveneuze infusie gedurende minimaal 30 minuten met een infuusset van polyvinylchloride of polyolefine.
2. Het is niet nodig de verdunde oplossing te filteren. Als de verdunde oplossing wel gefilterd wordt, wordt een filter op basis van polyethersulfoon (PES) aanbevolen.

Weggoaien

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE IV
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor belantamab mafodotin, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In het licht van de beschikbare gegevens uit de literatuur over veranderingen in de subbasale zenuwplexus van de cornea en verminderde gevoeligheid van de cornea, spontane meldingen waaronder een duidelijke temporele en dosisrelatie, een positieve dechallenge en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt de PRAC-rapporteur een causaal verband tussen belantamab mafodotin en veranderingen in de subbasale zenuwplexus van de cornea en afgenomen gevoeligheid van de cornea als een op zijn minst redelijke mogelijkheid. De PRAC-rapporteur heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die belantamab mafodotin bevatten dienovereenkomstig moeten worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor belantamab mafodotin is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) belantamab mafodotin bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.