

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ 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

Blenrep 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Blenrep 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Blenrep 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder bevat 70 mg belantamab mafodotin.

Na reconstitutie met 1,4 ml water voor injectie bevat elke ml oplossing 50 mg belantamab mafodotin.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon met gereconstitueerde oplossing bevat 0,28 mg polysorbaat 80 per 1,4 ml optrekbare oplossing.

Blenrep 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder bevat 100 mg belantamab mafodotin.

Na reconstitutie met 2 ml water voor injectie bevat elke ml oplossing 50 mg belantamab mafodotin.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon met gereconstitueerde oplossing bevat 0,4 mg polysorbaat 80 per 2 ml optrekbare oplossing.

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

Blenrep is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van recidief of refractair multipel myeloom:

- in combinatie met bortezomib en dexamethason bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben ondergaan; en
- in combinatie met pomalidomide en dexamethason bij patiënten die ten minste één eerdere, lenalidomide bevattende behandeling hebben ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Blenrep wordt ingesteld en gemonitord door artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

Aanbevolen ondersteunende zorg

Patiënten moeten voorafgaand aan elk van de eerste 4 doses van de behandeling met Blenrep en vervolgens op klinische indicatie een oogheelkundig onderzoek ondergaan (waaronder beoordeling van de gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek), uitgevoerd door een oogspecialist (zie rubriek 4.4).

Dosering

De toediening van Blenrep moet voortgezet worden volgens het aanbevolen schema tot het optreden van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Blenrep wordt toegediend in combinatie met andere behandelingen (zie tabel 1). Voor andere geneesmiddelen die samen met Blenrep toegediend worden, zie rubriek 5.1 en de actuele Samenvatting van de productkenmerken van de desbetreffende geneesmiddelen.

Tabel 1: aanbevolen startdoseringsschema voor Blenrep in combinatie met andere behandelingen

Combinatieregime	Aanbevolen startdoseringsschema
Met bortezomib en dexamethason (BVd) ^a (cyclusduur = 3 weken)	Toediening van 2,5 mg/kg eens per 3 weken
Met pomalidomide en dexamethason (BPd) (cyclusduur = 4 weken)	Cyclus 1: eenmalige toediening van 2,5 mg/kg Vanaf cyclus 2: toediening van 1,9 mg/kg eens per 4 weken

^a Bortezomib en dexamethason worden tijdens de eerste 8 cycli toegediend.

Als een geplande dosis Blenrep wordt overgeslagen om een andere reden dan bijwerkingen, wordt aanbevolen om Blenrep te hervatten met de start van de volgende geplande behandelingscyclus.

Als een geplande dosis Blenrep wordt overgeslagen vanwege bijwerkingen, wordt aanbevolen om Blenrep te hervatten met de start van de volgende geplande behandelingscyclus na herstel van de bijwerkingen (zie tabel 3).

Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen zijn bij bijna alle patiënten nodig voor beheersing van de veiligheid en verdraagbaarheid. De dosisverlagingsniveaus voor Blenrep staan in tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor de behandeling van bijwerkingen staan in tabel 3.

Tabel 2: dosisverlagingschema voor Blenrep

	In combinatie met bortezomib en dexamethason	In combinatie met pomalidomide en dexamethason
Aanbevolen startdoseringschema	2,5 mg/kg elke 3 weken	eenmalig 2,5 mg/kg tijdens cyclus 1, daarna, vanaf cyclus 2, 1,9 mg/kg elke 4 weken
Dosisverlagingsniveau 1	1,9 mg/kg elke 3 weken	1,9 mg/kg elke 8 weken
Dosisverlagingsniveau 2	N.v.t. ^a	1,4 mg/kg elke 8 weken

N.v.t. = niet van toepassing.

^a Er is geen dosisverlagingsniveau 2.

Oculaire bijwerkingen

Oculaire voorvallen werden gegradeerd op basis van bevindingen uit oogonderzoek, bestaande uit de combinatie van bevindingen uit cornea-onderzoek en de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (*best corrected visual acuity*, BCVA). De behandelend arts moet de bevindingen uit het oogonderzoek van de patiënt doornemen alvorens de Blenrep-dosis te bepalen.

De bevindingen uit cornea-onderzoek kunnen wel of niet gepaard gaan met veranderingen in de BCVA. De ernst van oculaire bijwerkingen wordt gedefinieerd op basis van het ernstigst aangetaste oog, omdat mogelijk niet beide ogen in gelijke mate aangedaan zijn. Voor artsen is het belangrijk om bij het evalueren van dosisuitstel en dosisverlagingen niet alleen bevindingen uit het cornea-onderzoek, maar ook veranderingen in de gezichtsscherpte en gemelde symptomen in acht te nemen.

Verhoog de dosis niet opnieuw na het toepassen van een dosisverlaging vanwege oculaire bijwerkingen. Het opnieuw verhogen van de dosis bij niet-oculaire bijwerkingen moet, indien van toepassing, op basis van het klinisch oordeel van de arts plaatsvinden.

Tabel 3: aanbevolen dosisaanpassingen bij bijwerkingen

Bijwerking	Ernst^a	Aanbevolen dosisaanpassingen
Oculaire bijwerkingen ^b (zie rubriek 4.4)	Licht (graad 1) <i>Bevinding(en) uit het cornea-onderzoek</i> Lichte oppervlakkige keratopathie punctata met verslechtering ten opzichte van baseline, met of zonder symptomen. <i>Verandering in BCVA</i> Afname ten opzichte van baseline van 1 regel ten aanzien van de Snellen equivalente gezichtsscherpte.	De behandeling dient te worden voortgezet met de huidige dosis.

Bijwerking	Ernst ^a	Aanbevolen dosisaanpassingen
	Cornea-epitheeldefect zoals cornea-ulcera.^b <i>Verandering in BCVA</i> Afname tot een Snellen equivalente gezichtsscherpte die slechter is dan 20/200.	Overweeg de behandeling definitief te staken bij verergerende symptomen die niet reageren op passende behandeling.
Trombocytopenie ^c (zie rubriek 4.4)	Graad 3	Zonder bloeding: • Verlaag bij patiënten die een dosis van 2,5 mg/kg krijgen, de Blenrep-dosis tot 1,9 mg/kg. Voor BVd kan overwogen worden om terug te keren naar de voorgaande dosis indien dat passend is zodra de trombocytopenie hersteld is tot graad 2 of beter. • Zet bij patiënten die een dosis van 1,9 mg/kg of lager krijgen, gebruik van dezelfde dosis voort. Met bloeding: • Onderbreek Blenrep tot verbetering tot graad 2 of beter is opgetreden. Hervat Blenrep bij patiënten die voorheen een dosis van 2,5 mg/kg kregen, met een dosis van 1,9 mg/kg. Hervat Blenrep bij patiënten die een dosis van 1,9 mg/kg of lager kregen, met dezelfde dosis als voorheen. Overweeg aanvullende ondersteunende behandeling (bijv. transfusie), op basis van klinische indicatie en conform de lokale praktijk.
	Graad 4	Onderbreek de behandeling. Overweeg opnieuw te starten als herstel tot graad 3 of beter is opgetreden, en alleen als er geen sprake is van een actieve bloeding op het moment dat opnieuw met de behandeling gestart wordt. Hervat Blenrep bij patiënten die voorheen een dosis van 2,5 mg/kg kregen, met een dosis van 1,9 mg/kg. Hervat Blenrep bij patiënten die een dosis van 1,9 mg/kg of lager kregen, met dezelfde dosis als voorheen.
Infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4)	Graad 2	Onderbreek het infuus en bied ondersteunende behandeling. Hervat op een minimaal 50% lagere infuussnelheid zodra de symptomen zijn afgenomen tot graad 1 of beter en overweeg eventueel gebruik van premedicatie.
	Graad 3	Onderbreek het infuus en bied ondersteunende behandeling. Hervat de toediening zodra herstel is opgetreden, met een lagere infuussnelheid. Overweeg voor toekomstige infusen gebruik van premedicatie.
	Graad 4	Staak Blenrep definitief. • Staak het infuus definitief in het geval van

Bijwerking	Ernst ^a	Aanbevolen dosisaanpassingen
		een anafylactische of levensbedreigende infusiereactie en start passende spoedhulp.
Pneumonitis (zie rubriek 4.8)	Graad ≥ 3	Staak Blenrep definitief.
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3	Onderbreek Blenrep tot verbetering tot graad 1 of beter is opgetreden. Hervat Blenrep bij patiënten die voorheen een dosis van 2,5 mg/kg kregen, met een dosis van 1,9 mg/kg. Hervat Blenrep bij patiënten die een dosis van 1,9 mg/kg of lager kregen, met dezelfde dosis als voorheen.
	Graad 4	Overweeg Blenrep definitief te staken. Als de behandeling wordt voortgezet, onderbreek Blenrep dan tot verbetering tot graad 1 of beter is opgetreden. Hervat Blenrep bij patiënten die voorheen een dosis van 2,5 mg/kg kregen, met een dosis van 1,9 mg/kg. Hervat Blenrep bij patiënten die een dosis van 1,9 mg/kg of lager kregen, met dezelfde dosis als voorheen.

BCVA = best gecorrigeerde gezichtsscherpte; BPd = Blenrep met pomalidomide en dexamethason; BVD = Blenrep met bortezomib en dexamethason.

^a Niet-oculaire bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

^b Een corneadefect kan leiden tot cornea-ulcera. Deze dienen direct en op klinische indicatie door een oogspecialist behandeld te worden. Een cornea-ulcus betreft per definitie een epitheeldefect met onderliggende stroma-infiltratie.

^c Als de trombocytopenie als ziektegerelateerd wordt aangemerkt, niet met bloeding gepaard gaat en met transfusie hersteld wordt tot een plaatjestelling $> 25 \times 10^9/l$, kan voortzetting van de behandeling met gebruik van de huidige dosis overwogen worden.

Speciale populaties

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een licht verminderde nierfunctie (eGFR 60-89 ml/min), matig verminderde nierfunctie (eGFR 30-59 ml/min), ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min waarbij geen dialyse vereist is) of eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min waarbij dialyse vereist is) (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine hoger dan de bovengrens van normaal [*upper limit of normal*, ULN] en $\leq 1,5 \times$ ULN ongeacht welke waarde voor aspartaataminotransferase [ASAT], of totaal bilirubine $\leq$ ULN met ASAT $>$ ULN). Over patiënten met een matig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine hoger dan $1,5 \times$ ULN en $\leq 3,0 \times$ ULN ongeacht welke ASAT-waarde) of over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> 3,0 \times$ ULN ongeacht welke ASAT-waarde) zijn beperkte gegevens beschikbaar waarmee een dosisaanbeveling onderbouwd kan worden; Blenrep dient bij deze patiënten alleen te worden gebruikt als de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's (zie rubriek 5.2).

Lichaamsgewicht

De dosering van Blenrep wordt gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht bij baseline, en Blenrep is onderzocht bij patiënten met een lichaamsgewicht van 37 tot 170 kg (zie rubriek 5.2). Bij veranderingen in lichaamsgewicht > 10% tijdens de behandeling moet de dosis opnieuw berekend worden, op basis van het werkelijke lichaamsgewicht op het moment van toediening.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Blenrep bij pediatrische patiënten voor de behandeling van recidief of refractair multipel myeloom.

Wijze van toediening

Blenrep is uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie en wordt met behulp van een intraveneuze infuuspomp met een infuusset van polyvinylchloride of polyolefine toegediend gedurende circa 30 minuten. In het geval van een infusiegerelateerde reactie (*infusion-related reaction*, IRR) kan de toedieningstijd verlengd worden tot meer dan 30 minuten, op voorwaarde dat de totale gebruiksduur, die zowel de bereiding als de toediening van de dosis omvat, de toegestane periode van 6 uur niet overschrijdt.

Blenrep mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Blenrep moet voorafgaand aan de toediening verdund worden.

Het is niet nodig de verdunde oplossing te filteren. Als de verdunde oplossing wel gefilterd wordt, wordt een filter van 0,2 µm of 0,22 µm op basis van polyethersulfoon (PES) aanbevolen.

Voor instructies over verdunning, te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel, hantering en verwijdering van de injectieflacons, 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.

Oculaire bijwerkingen

Oculaire bijwerkingen (bijv. wazig zien, droog oog, oogirritatie en fotofobie) zijn gemeld bij gebruik van Blenrep. De vaakst gemelde bevindingen uit cornea-onderzoek omvatten oppervlakkige keratopathie punctata, microcystachtige epitheliale veranderingen en waas, met of zonder veranderingen in de gezichtsscherpte of symptomen. Klinisch relevante veranderingen in de gezichtsscherpte kunnen gepaard gaan met tijdelijke moeite met autorijden of het bedienen van machines (zie rubriek 4.7 en 4.8). Patiënten moeten het advies krijgen om tijdelijk af te zien van activiteiten als autorijden of het bedienen van machines indien zich visuele symptomen voordoen (zie rubriek 4.7) en om eventuele veranderingen in het gezichtsvermogen onmiddellijk te melden. Regelmatige oogheelkundige controle wordt aanbevolen.

Artsen moeten patiënten ook aanmoedigen om eventuele oculaire symptomen aan hen te melden. Er dienen oogonderzoeken, waaronder beoordeling van de gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek,

uitgevoerd te worden voorafgaand aan elk van de eerste 4 doses Blenrep, en tijdens de behandeling op klinische indicatie.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens de behandeling ten minste 4 keer per dag kunsttranen zonder conserveringsmiddelen toe te dienen. Patiënten moeten tot het einde van de behandeling het gebruik van contactlenzen vermijden. Het is wel toegestaan om bandagelenzen te gebruiken onder toezicht van een oogarts.

Bij patiënten waar sprake is van bevindingen uit het cornea-onderzoek (keratopathieën zoals oppervlakkige keratopathie punctata of microcystachtige neerslag) 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 3).

Gevallen met veranderingen in de subbasale zenuwplexus van de cornea (bijv. fragmentatie van zenuwvezels en verlies van zenuwvezels) resulterend in hypo-esthesie van de cornea en gevallen van cornea-ulcera (ulceratieve en infectieuze keratitis) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Deze dienen direct en op klinische indicatie door een oogspecialist behandeld te worden. Behandeling met Blenrep dient onderbroken te worden tot het cornea-ulcus is hersteld (zie tabel 3).

Trombocytopenie

Trombocytopenische voorvallen (trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd) zijn gemeld bij gebruik van Blenrep. Trombocytopenie kan leiden tot ernstige bloedingen, waaronder gastro-intestinale en intracraniale bloedingen (zie rubriek 4.8).

Gedurende de behandeling dient frequent controle van het volledige bloedbeeld, met differentiële telling van bloedcellen en telling van bloedplaatjes, plaats te vinden. Patiënten die trombocytopenie van graad 3 of 4 krijgen of die een gelijktijdige behandeling met anticoagulantia krijgen, moeten mogelijk vaker gecontroleerd worden en bij hen moet mogelijk uitstel of verlaging van de dosis plaatsvinden (zie tabel 3). Er kan ondersteunende behandeling (bijv. plaatjestransfusies) geboden worden volgens standaard medische praktijk.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) zijn gemeld bij gebruik van Blenrep. De meeste IRR's waren graad 1 of 2 en gingen nog dezelfde dag over (zie rubriek 4.8.) Als een infusiegerelateerde reactie 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. Als een IRR van graad 2 of hoger optreedt, overweeg dan voor volgende infusen het gebruik van premedicatie (zie tabel 3).

Pneumonitis

Gevallen van pneumonitis, waaronder dodelijke voorvallen, zijn waargenomen met Blenrep. Bij patiënten met nieuwe of verergerende onverklaarde pulmonale symptomen (bijv. hoesten, dyspneu) moet evaluatie plaatsvinden om mogelijke pneumonitis te kunnen uitsluiten. In het geval van vermoedelijke of bevestigde pneumonitis van graad 3 of hoger wordt aangeraden om Blenrep te staken en passende behandeling in te stellen.

Reactivatie van hepatitis B-virus

Reactivatie van hepatitis B-virus (HBV) kan optreden bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die gericht zijn tegen B-cellen, waaronder Blenrep, en kan in sommige gevallen resulteren in fulminante hepatitis, leverfalen en sterfte. Patiënten met aanwijzingen voor positieve HBV-serologie moeten conform klinische richtlijnen gecontroleerd worden op klinische verschijnselen en op laboratoriumonderzoek gebaseerde tekenen van HBV-reactivatie. Bij patiënten

bij wie reactivatie van HBV optreedt tijdens behandeling met Blenrep, moet de behandeling met Blenrep onderbroken worden en moeten de patiënten in overeenstemming met klinische richtlijnen behandeld worden.

Hulpstoffen met bekend effect

Polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat 80 (E433), dat allergische reacties kan veroorzaken. Elke injectieflacon met 70 mg bevat 0,28 mg polysorbaat 80 (E433) in 1,4 ml optrekbare gereconstitueerde oplossing, en elke injectieflacon met 100 mg bevat 0,4 mg polysorbaat 80 (E433) in 2 ml optrekbare gereconstitueerde oplossing.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op grond van *in-vitro*- en klinische gegevens bestaat er een laag risico van farmacokinetische of farmacodynamische geneesmiddelinteracties voor belantamab mafodotin. Klinische farmacokinetische beoordelingen van belantamab mafodotin in combinatie met bortezomib, lenalidomide, pomalidomide en/of dexamethason wezen niet op klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen belantamab mafodotin en deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moet gecontroleerd worden voordat de behandeling met Blenrep wordt gestart. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Blenrep en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Mannen

Mannen met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Blenrep en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van belantamab mafodotin 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 humane immunoglobulinen (IgG) is bekend dat ze de placenta passeren en daardoor kan belantamab mafodotin, aangezien het een IgG is, overgedragen worden van de moeder op de zich ontwikkelende foetus.

Blenrep wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, 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. Doordat belantamab mafodotin een gehumaniseerd monoklonaal IgG-antilichaam is en op grond van het

werkingsmechanisme, kan het mogelijk ernstige bijwerkingen veroorzaken bij met moedermelk gevoede pasgeborenen of zuigelingen van behandelde moeders.

Blenrep mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, en borstvoeding moet vermeden worden gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis Blenrep.

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).

Om die reden kunnen artsen voorlichting geven over vruchtbaarheidsbehoud aan vrouwen en mannen die met Blenrep behandeld worden en in de toekomst kinderen willen.

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

Blenrep heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten moeten het advies krijgen voorzichtig te zijn wanneer ze rijden of machines bedienen tijdens behandeling met Blenrep, aangezien de behandeling het gezichtsvermogen van patiënten kan aantasten en hun rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden vanwege een effect op de gezichtsscherpte en andere oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (alle graden) waren bevindingen uit cornea-onderzoek (waaronder keratopathie) (84%), scherpzien gereduceerd (81%), trombocytopenie (62%), gezichtsvermogen wazig (52%), droog oog (36%), vreemd-lichaamgevoel in ogen (32%), fotofobie (30%), oogirritatie (28%), neutropenie (27%), anemie (23%), diarree (23%), neuropathieën (23%) en oogpijn (21%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (alle graden) waren pneumonie (9%), pyrexie (4%), COVID-19 (3%), COVID-19 pneumonie (3%) en trombocytopenie (2%).

Het aandeel deelnemers dat stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen was 24%. De meest voorkomende bijwerking die tot stopzetting van de behandeling leidde, betrof oculaire voorvallen (7%).

De frequentie van dosisverlaging vanwege bijwerkingen was 63%. De meest voorkomende bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, waren oculaire voorvallen (39%), trombocytopenie (12%), verlaagde bloedplaatjes (6%), insomnia (5%), perifere sensorische neuropathie (5%), perifere neuropathie (5%), neutropenie (4%), vermoeidheid (3%) en verlaagde neutrofielen (2%).

De frequentie van dosisuitstel vanwege bijwerkingen was 83%. De meest voorkomende bijwerkingen die tot dosisuitstel leidden, waren oculaire voorvallen (67%), trombocytopenie (16%), COVID-19 (11%), verlaagde bloedplaatjes (8%), neutropenie (8%), bovenste-luchtweginfectie (7%), pneumonie (7%), diarree (4%), pyrexie (4%), verlaagde neutrofielen (4%), perifere sensorische neuropathie (4%), bronchitis (3%), COVID-19 pneumonie (3%), cataract (3%), perifere neuropathie (3%) en alanine-aminotransferase verhoogd (3%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingfrequenties zijn gebaseerd op de frequenties van ongewenste voorvallen door welke oorzaak dan ook, bij aan belantamab mafodotin blootgestelde patiënten met multipel myeloom,

waarbij, na zorgvuldige beoordeling, een causaal verband tussen het geneesmiddel en het ongewenste voorval op zijn minst een redelijke mogelijkheid bleek te zijn.

De veiligheid van belantamab mafodotin is beoordeeld bij meer dan 7500 patiënten met multipel myeloom. Deze patiënten omvatten 516 patiënten die belantamab mafodotin kregen als onderdeel van een uit drie middelen bestaande combinatiebehandeling bij de onderzoeken DREAMM-6 (een fase 1/2, open-label dosisverkenningsonderzoek), DREAMM-7 en DREAMM-8, 312 patiënten die belantamab mafodotin als monotherapie kregen bij de onderzoeken DREAMM-2 en DREAMM-3, en omvatten patiënten die belantamab mafodotin kregen na het op de markt komen.

De bijwerkingen zijn in tabel 4 per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeervaa: $\geq 1/10$

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

Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Zeervelden: $< 1/10.000$

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

Tabel 4: bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die behandeld werden met belantamab mafodotin bij klinische onderzoeken en na het op de markt komen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	COVID-19	Zeervaa	18	3
	Bovenste luchtweginfectie	Zeervaa	15	< 1
	Pneumonie	Zeervaa	13	7
	Urineweginfectie	Vaak	9	2
	Bronchitis	Vaak	5	< 1
	COVID-19 pneumonie	Vaak	3	2
	Hepatitis B reactivatie	Soms	< 1	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^a	Zeervaa	62	47
	Neutropenie ^b	Zeervaa	27	22
	Anemie	Zeervaa	23	12
	Lymfopenie ^c	Zeervaa	10	7
	Leukopenie ^d	Vaak	9	4
	Febriële neutropenie	Vaak	1	1
Immuunsysteemaandoeningen	Hypogammaglobulinemie	Vaak	2	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vaak	8	< 1
Psychische stoornissen	Insomnia	Zeervaa	13	1
Zenuwstelselaandoeningen	Neuropathieën ^e	Zeervaa	23	2
Oogaandoeningen	Bevindingen uit cornea-onderzoek (waaronder keratopathie) ^{f,g}	Zeervaa	84	62

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
	Scherpzien gereduceerd ^f	Zeer vaak	81	50
	Wazig zien	Zeer vaak	52	13
	Droog oog	Zeer vaak	36	5
	Vreemd-lichaamgevoel in ogen	Zeer vaak	32	2
	Fotofobie	Zeer vaak	30	1
	Oogirritatie	Zeer vaak	28	3
	Oogpijn	Zeer vaak	21	< 1
	Cataract	Zeer vaak	13	4
	Gezichtsvermogen afgenomen	Vaak	8	5
	Traanproductie verhoogd	Vaak	5	< 1
	Diplopie	Vaak	3	< 1
	Oog pruritus	Vaak	2	< 1
	Ongemak in het oog	Vaak	1	< 1
	Cornea ulcus ^h	Vaak	1	< 1
	Hypo-esthesie van cornea	Niet bekend	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Zeer vaak	11	< 1
	Dyspneu	Vaak	9	1
	Pneumonitis	Soms	< 1	< 1
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak	23	2
	Nausea	Zeer vaak	17	< 1
	Constipatie	Zeer vaak	15	< 1
	Braken	Vaak	7	< 1
Lever- en galaandoeningen	Verhoogd aspartaataminotransferase	Zeer vaak	15	2
	Verhoogd alanine-aminotransferase	Zeer vaak	13	3
	Verhoogd gammaglutamyltransferase	Zeer vaak	11	5
	Porto-sinusoïdale vasculaire aandoening ⁱ	Soms	< 1	< 1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Vaak	4	< 1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Zeer vaak	11	< 1
	Rugpijn	Zeer vaak	11	1
	Verhoogde creatinefosfokinase	Vaak	3	1
Nier- en urinewegaandoeningen	Albuminurie ^j	Vaak	3	< 1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	19	3
	Pyrexie	Zeer vaak	18	< 1
	Asthenie	Vaak	6	1
Letsels, intoxicaties en	Infusiegerelateerde reacties ^k	Zeer vaak	11	< 1

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
verrichtingscomplicaties				

- ^a Omvat trombocytopenie en verlaagde bloedplaatjes.
- ^b Omvat neutropenie en verlaagde neutrofielen.
- ^c Omvat lymfopenie en verlaagde lymfocyten.
- ^d Omvat leukopenie en verlaagde witte bloedcellen.
- ^e Omvat perifere sensorische neuropathie, perifere neuropathie, neuralgie, polyneuropathie, perifere motorische neuropathie, sensorisch verlies, perifere sensorische motorische neuropathie.
- ^f Gebaseerd op bevindingen uit oogonderzoek.
- ^g Omvat oppervlakkige keratopathie punctata, microcystachtige epitheliale veranderingen, gespikkeld spiraalvorming aankleuringspatroon, subepitheliale waas, cornea-epitheeldefecten en stromatroebeling met of zonder veranderingen in de gezichtsscherpte.
- ^h Omvat infectieuze keratitis en ulceratieve keratitis.
- ⁱ Tekenen of symptomen kunnen afwijkende leverfunctiewaarden, portale hypertensie, varices en ascites omvatten.
- ^j Omvat albuminurie, albumine urine aanwezig, urine albumine/creatinine ratio verhoogd en micro-albuminurie.
- ^k Omvat bijwerkingen waarvan is vastgesteld dat ze verband houden met de infusie. Infusiereacties kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, koorts, koude rillingen, diarree, nausea, asthenie, hypertensie, lethargie en tachycardie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oculaire bijwerkingen

In gepoolde datasets van 3 onderzoeken met belantamab mafodotin in combinatie met andere behandelingen (n = 516), DREAMM-6 (een fase 1/2, open-label dosisverkenning), DREAMM-7 en DREAMM-8, waren oculaire voorvallen gemeld en deze omvatten bevindingen uit oogonderzoek en oculaire bijwerkingen.

De meest voorkomende (> 25%) waren scherpzien gereduceerd (90%), bevindingen uit cornea-onderzoek op basis van de bevindingen uit oogonderzoek (89%), wazigzien (62%), droog oog (44%), vreemd-lichaamgevoel in ogen (40%), fotofobie (37%), oogirritatie (35%) en oogpijn (27%).

Bevindingen uit cornea-onderzoek (keratopathieën zoals oppervlakkige keratopathie punctata en microcystachtige neerslag) werden op basis van de bevindingen uit oogonderzoek gemeld als graad 1 bij 5% van de patiënten, als graad 2 bij 14%, als graad 3 bij 59% en als graad 4 bij 12%. Gevallen van cornea-ulcus (ulceratieve en infectieuze keratitis) werden gemeld bij < 1% van de patiënten (n = 5). Door 86% van de patiënten werd ten minste 1 bevinding uit cornea-onderzoek of BCVA-gerelateerd voorval (graad ≥ 2) gemeld.

Tabel 5 toont een samenvatting ten aanzien van verminderd gezichtsvermogen bij patiënten met een normale baseline (Snellen equivalente gezichtsscherpte van 20/25 of beter in ten minste één oog) en bevindingen uit cornea-onderzoek, afkomstig uit gepoolde gegevens die betrekking hebben op belantamab mafodotin in combinatie met andere behandelingen.

Tabel 5: Mediane duur en herstel van eerste oculaire voorvallen bij klinische onderzoeken (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Bilaterale afname in BCVA		Bevindingen uit cornea-onderzoek (voorvallen van graad 2+)
	20/50 of slechter	20/200 of slechter	
Patiënten met voorval, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Mediane tijd tot eerste optreden (dagen)	85	99	43
Verbetering van eerste voorval ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	n.v.t.
Herstel van eerste voorval ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Mediane tijd tot herstel van eerste voorval, dagen (spreiding)	57 (8, 908)	86,5 (22, 194)	106 (8, 802)
Aanhoudend eerste voorval ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Voortgezette behandeling en lopende follow-up, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Stopgezette behandeling en lopende follow-up, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Stopgezette behandeling en beëindigde follow-up, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

N.v.t. = niet van toepassing.

^a Verbetering werd gedefinieerd als geen BCVA meer van 20/50, of 20/200, of slechter in ten minste één oog.

^b Op de afkapdatum voor gegevensanalyse (*data cut-off*) (DREAMM-6: 28 FEB 2023; DREAMM-7: 02 OKT 2023; DREAMM-8: 29 JAN 2024).

^c Herstel ten aanzien van de BCVA werd gedefinieerd als een BCVA van 20/25 of beter in ten minste één oog.

^d Herstel ten aanzien van bevindingen uit cornea-onderzoek werd gedefinieerd als graad 1 of beter op basis van de bevindingen uit oogonderzoek.

Infusiegerelateerde reacties

Voor DREAMM-6, DREAMM-7 en DREAMM-8 (n = 516) samen was de incidentie van IRR's 6%. Bijna alle IRR's werden gemeld als IRR van graad 1 (2%) of graad 2 (4%), en bij < 1% was sprake van een IRR van graad 3. Eén patiënt stopte met de behandeling vanwege IRR's. De incidentie van IRR's was 4% tijdens het eerste infuus, < 1% tijdens het tweede infuus en 2% tijdens de latere infusen. IRR's werden bij 3% van de patiënten met een voorval behandeld door middel van dosisverlaging en bij 41% door middel van dosisuitstel, terwijl bij 50% aanvullende premedicatie nodig was.

Trombocytopenie

Bij DREAMM-6, DREAMM-7 en DREAMM-8 (n = 516) samen kwamen trombocytopenische voorvallen (trombocytopenie en verlaagde bloedplaatjes) voor bij 74% van de patiënten. Trombocytopenische voorvallen van graad 2 traden op bij 10% van de patiënten, trombocytopenische voorvallen van graad 3 bij 26% en trombocytopenische voorvallen van graad 4 bij 33%. Klinisch significante bloedingen (≥ graad 2) traden op bij 5% van de patiënten met gelijktijdige lage bloedplaatjes (graad 3 tot 4). Deze klinisch significante bloedingsvoorvallen omvatten: trombocytopenie, verlaagde bloedplaatjes, bloedneus, hemorragie in de urinewegen, hemorroïdale hemorragie, gastro-intestinale bloeding, mondbloeding, cerebrale bloeding en hematurie, en betroffen graad 2 bij < 1%, graad 3 bij 2%, graad 4 bij 3% en graad 5 bij < 1% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden van trombocytopenie was 8 dagen (spreiding: 1, 659). De mediane duur van het eerste optreden van trombocytopenie was 15 dagen (spreiding: 1, 361). Trombocytopenie werd bij 35% van de patiënten met een voorval behandeld door middel van dosisverlaging en bij 44% door middel van dosisuitstel, terwijl bij 2% definitieve stopzetting van de behandeling vereist was.

Infecties

Bij DREAMM-6, DREAMM-7 en DREAMM-8 (n = 516) werd COVID-19 gemeld bij 23% van de patiënten; bij 4% als graad 3 en bij < 1% als graad 4. Een dodelijke afloop kwam voor bij < 1% van de patiënten, 16% had een geval dat leidde tot dosisuitstel, en < 1% vereiste definitieve stopzetting van de behandeling.

Bij DREAMM-6, DREAMM-7 en DREAMM-8 (n = 516) werd pneumonie gemeld bij 18% van de patiënten; bij 9% als graad 3 en bij < 1% als graad 4. Van de opgetreden pneumoniegevallen had 2% een dodelijke afloop, leidde < 1% tot dosisverlaging en 11% tot dosisuitstel, en vereiste 2% definitieve stopzetting van de behandeling.

Bij DREAMM-6, DREAMM-7 en DREAMM-8 (n = 516) werd COVID-19 pneumonie gemeld bij 5% van de patiënten; bij 3% als graad 3 en bij < 1% als graad 4. Een dodelijke afloop kwam voor bij 1% van de patiënten, 4% had een geval dat leidde tot dosisuitstel, en < 1% vereiste definitieve stopzetting van de behandeling.

Ouderen

Bij DREAMM-6, DREAMM-7 en DREAMM-8 samen (n = 516) waren 226 patiënten jonger dan 65 jaar, waren 211 patiënten in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar, en waren 79 patiënten 75 jaar of ouder. Ernstige ongewenste voorvallen deden zich voor bij 45% van de patiënten die jonger waren dan 65 jaar, vergeleken met 60% van de patiënten in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar, en bij 56% van de patiënten van 75 jaar of ouder. De meest voorkomende ernstige bijwerking was pneumonie bij 9% van de patiënten die jonger waren dan 65 jaar, 17% van de patiënten in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar, en 9% van de patiënten van 75 jaar of ouder.

Oculaire voorvallen (graad 3 of 4) deden zich voor bij 76% van de patiënten die jonger waren dan 65 jaar, vergeleken met 79% van de patiënten in de leeftijd van 65 tot en met 74 jaar, en bij 71% van de patiënten van 75 jaar of ouder.

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 bestaat geen specifiek tegengif voor een overdosis belantamab mafodotin. Als overdosering wordt vermoed, moeten patiënten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van bijwerkingen en moet passende ondersteunende behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkinsmechanisme

Belantamab mafodotin is een gehumaniseerd monoklonaal IgG1-kappa-antilichaam dat geconjugeerd is met een cytotoxisch middel, mCMAF. Belantamab mafodotin bindt zich aan BCMA op het

celoppervlak en wordt snel geïnternaliseerd. Zodra het zich in de tumorcel bevindt, wordt het cytotoxische middel (cys-mcMMAF) afgegeven waarbij het het microtubulusnetwerk verstoort, wat leidt tot stopzetting van de celcyclus en apoptose. Ook versterkt het antilichaam de rekrutering en activering van immunologische effectorcellen, waarbij het tumorcellen doodt door antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en fagocytose. De 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

Bij belantamab mafodotin of cys-mcMMAF was geen sprake van betekenisvolle QTc-verlenging (> 10 ms) bij doses tot 3,4 mg/kg eenmaal per 3 weken.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen het geneesmiddel ('anti-drug'-antilichamen, ADA) werden zelden aangetoond. Er werden geen aanwijzingen gezien dat de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid was beïnvloed door ADA.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

DREAMM-7: belantamab mafodotin in combinatie met bortezomib en dexamethason

De werkzaamheid en veiligheid van belantamab mafodotin in combinatie met bortezomib en dexamethason (BVD) werden beoordeeld bij een multicenter, gerandomiseerd (1:1), open-label fase 3-onderzoek dat werd uitgevoerd bij patiënten met multipel myeloom (MM) bij wie sprake was van een recidief na behandeling met ten minste één eerdere behandellijn.

In de BVD-arm (N = 243) kregen de patiënten 2,5 mg/kg belantamab mafodotin, via intraveneuze infusie, elke 3 weken op dag 1 van elke cyclus; 1,3 mg/m² bortezomib (subcutaan) op dag 1, 4, 8 en 11 van cyclus 1 tot en met 8 (cycli van 21 dagen); en 20 mg dexamethason (intraveneuze infusie of oraal) op de dag van en de dag na toediening van bortezomib. In de arm met daratumumab, bortezomib en dexamethason (DVD-arm) (N = 251) kregen de patiënten 16 mg/kg daratumumab (intraveneuze infusie) in cycli van 21 dagen, met toediening elke week tijdens cyclus 1 tot en met 3 en toediening elke 3 weken tijdens cyclus 4 tot en met 8. De toedieningsschema's voor dexamethason en bortezomib waren in beide armen hetzelfde. In beide armen werd de behandeling voortgezet tot het optreden van ziekteprogressie, sterfte of onaanvaardbare toxiciteit, het intrekken van de toestemming of het einde van het onderzoek. De patiënten werden gestratificeerd volgens het *Revised International Staging System* (R-ISS), eerdere blootstelling aan bortezomib, en het aantal eerdere behandellijnen.

De belangrijkste geschiktheidscriteria voor onderzoeksdeelname waren een bevestigde diagnose van MM conform de criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG), behandeling hebben ondergaan met ten minste 1 eerdere lijn MM-therapie, en gedocumenteerde ziekteprogressie die was opgetreden tijdens of na de meest recente behandeling. Patiënten werden uitgesloten van deelname als ze bortezomib niet verdroegen, refractair waren voor tweemaal per week toegediende bortezomib, in het verleden behandeld waren met tegen BCMA gerichte therapie, aanhoudende perifere neuropathie of neuropathische pijn $\geq$ graad 2 hadden of een actuele ziekte van het cornea-epitheel hadden, met uitzondering van lichte keratopathie punctata.

De primaire uitkomstmaat was de progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) zoals beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) conform de IMWG-criteria voor MM.

Bij DREAMM-7 werden in totaal 494 patiënten beoordeeld ten aanzien van de werkzaamheid. De demografische en klinische patiëntkenmerken bij baseline waren voor beide armen vergelijkbaar en omvatten: mediane leeftijd: 65 jaar (36% was 65-74 jaar en 14% was 75 jaar of ouder); 55% was man en 45% was vrouw; 83% was wit, 12% was Aziatisch, 4% was zwart en < 1% was van gemengde

afkomst; R-ISS-stadium bij screening was I bij 41%, II bij 53% en III bij 5%; 28% had een hoog cytogenetisch risico, mediane aantal eerdere behandelijnen was 1; bij 8% was sprake van extramedullaire ziekte (*extramedullary disease*, EMD); en onder de patiënten die onderzoeksbehandeling kregen (N = 488), was de performancestatus volgens de beoordelingsschaal van de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-performancestatus) 0 (bij 48%), 1 (bij 48%) of 2 (bij 4%). In de BVd-arm had 90% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een proteasoomremmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), had 81% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een immunomodulerend middel (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) en had 67% van de patiënten in het verleden autologe stamceltransplantatie (ASCT) ondergaan. Van de patiënten was 9% refractair voor een proteasoomremmer en 39% refractair voor een immunomodulerend middel. In de DVd-arm had 86% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een proteasoomremmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), had 86% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een immunomodulerend middel (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) en had 69% van de patiënten in het verleden autologe stamceltransplantatie (ASCT) ondergaan. Van de patiënten was 10% refractair voor een proteasoomremmer en 41% refractair voor een immunomodulerend middel.

Bij patiënten die behandeld werden met belantamab mafodotin in combinatie met bortezomib en dexamethason, was sprake van een statistisch significante verbetering van de PFS, de totale overleving (*overall survival*, OS) en het percentage patiënten dat negatief was voor minimale restziekte (*minimal residual disease*, MRD) ten opzichte van behandeling met daratumumab, bortezomib en dexamethason. In tabel 6 en figuur 1 en 2 staan werkzaamheidsresultaten die betrekking hebben op de afkapdatum voor de eerste interimanalyse (*data cut-off* 2 oktober 2023), met uitzondering van de OS, waarvoor gegevens zijn opgenomen die betrekking hebben op de afkapdatum voor de tweede interimanalyse (*data cut-off* 7 oktober 2024).

Tabel 6: werkzaamheidsresultaten bij DREAMM-7

	Belantamab mafodotin plus bortezomib en dexamethason (BVd) ^a N = 243	Daratumumab plus bortezomib en dexamethason (DVd) ^a N = 251
Primaire uitkomstmaat		
Progressievrije overleving (PFS) ^b		
Aantal (%) patiënten met gebeurtenis	91 (37)	158 (63)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^c	36,6 (28,4, n.b.)	13,4 (11,1, 17,5)
Hazardratio (95%-BI) ^d	0,41 (0,31, 0,53)	
p-waarde ^e	< 0,00001	
Secundaire eindpunten		
Totale overleving (OS)		
Aantal (%) patiënten met gebeurtenis	68 (28)	103 (41)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^c	N.b. (n.b., n.b.)	N.b. (41, n.b.)
Hazardratio (95%-BI) ^d	0,58 (0,43, 0,79)	
p-waarde	0,00023	
Percentage negatieve minimale restziekte (MRD) ^{b,f,g}		
Percentage patiënten (95%-BI)	24,7 (19,4, 30,6)	9,6 (6,2, 13,9)
p-waarde ^h	< 0,00001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; n.b. = niet bereikt.

^a De werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op de 'intent-to-treat'-populatie (ITT-populatie)

^b Respons op basis van IRC-beoordeling conform IMWG-criteria.

^c Volgens de methode van Brookmeyer en Crowley.

^d Gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel.

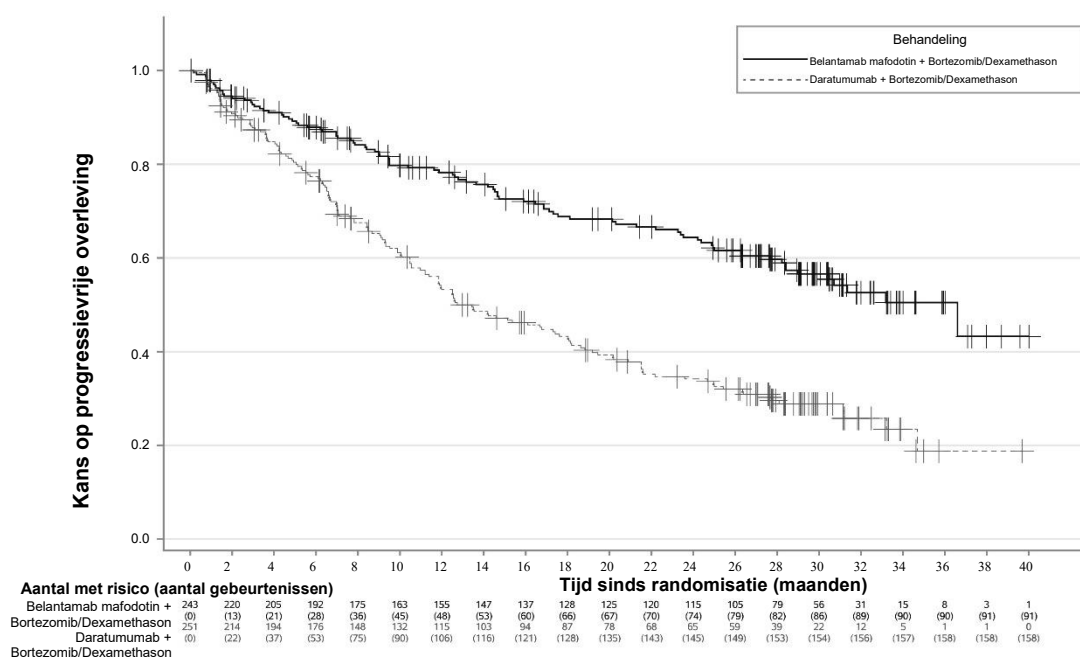
^e Eenzijdige p-waarde, gebaseerd op een gestratificeerde logranktoets.

^f Bij patiënten met een complete respons of beter.

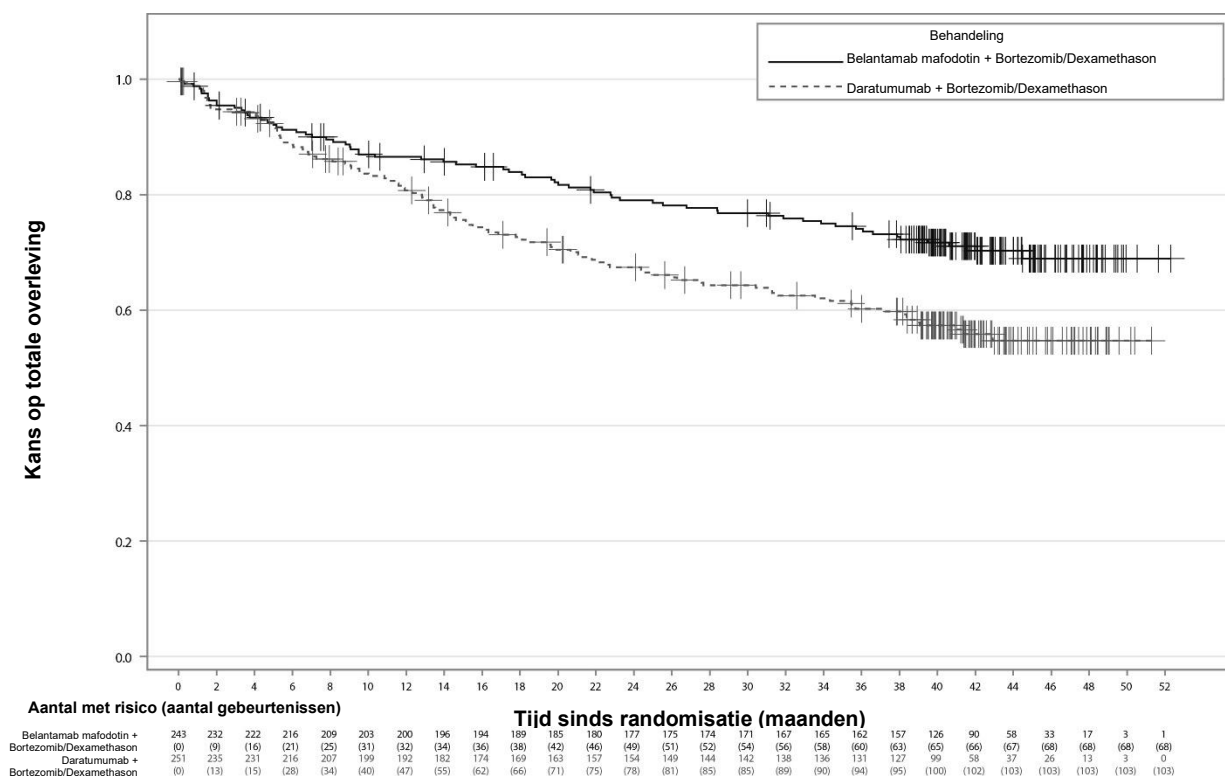
^g Beoordeeld door middel van *Next Generation Sequencing* (NGS) met 10^{-5} als drempelwaarde.

^h Tweezijdige p-waarde, gebaseerd op een gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-toets.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van de progressievrije overleving volgens IRC-beoordeling bij DREAMM-7



Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van de totale overleving bij DREAMM-7



DREAMM-8: belantamab mafodotin in combinatie met pomalidomide en dexamethason

De werkzaamheid en veiligheid van belantamab mafodotin in combinatie met pomalidomide en dexamethason (BPd) werden beoordeeld bij een multicenter, gerandomiseerd (1:1), open-label fase 3-onderzoek dat werd uitgevoerd bij patiënten met multipel myeloom (MM) bij wie sprake was van een recidief na behandeling met ten minste één eerdere behandellijn, met inbegrip van behandeling met lenalidomide.

In de BPd-arm (N = 155) kregen de patiënten eenmalig 2,5 mg/kg belantamab mafodotin via intraveneuze infusie op dag 1 van cyclus 1 (een cyclus van 28 dagen) gevolgd door 1,9 mg/kg belantamab mafodotin via intraveneuze infusie elke 4 weken op dag 1 van cyclus 2 en latere cycli (cycli van 28 dagen); 4 mg pomalidomide (oraal [p.o.]) op dag 1 tot en met 21; en 40 mg dexamethason p.o. op dag 1, 8, 15 en 22 van alle cycli (cycli van 28 dagen). In de arm met pomalidomide, bortezomib en dexamethason (PVd-arm) (N = 147) vond toediening plaats van 4 mg pomalidomide p.o. elke 3 weken op dag 1 tot en met 14 van alle cycli (cycli van 21 dagen); er vond subcutane toediening van 1,3 mg/m² bortezomib plaats op dag 1, 4, 8 en 11 van cyclus 1 tot en met 8, en op dag 1 en 8 vanaf cyclus 9 (cycli van 21 dagen). Er werd 20 mg dexamethason p.o. toegediend op de dag van en de dag na toediening van bortezomib. In elk van beide armen werd bij patiënten van 75 jaar of ouder het dosisniveau van dexamethason gehalveerd. In beide armen werd de behandeling voortgezet tot het optreden van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, het intrekken van de toestemming, de start van een andere antikankerbehandeling, het einde van het onderzoek of sterfte. De patiënten werden gestratificeerd op basis van het aantal eerdere behandellijnen, eerdere blootstelling aan bortezomib, eerdere anti-CD38-therapie, en de status volgens het *International Staging System* (ISS).

De belangrijkste geschiktheidscriteria waren een bevestigde diagnose van MM conform de IMWG-criteria, behandeling hebben ondergaan met ten minste 1 eerdere lijn MM-therapie, met inbegrip van behandeling met lenalidomide, en gedocumenteerde ziekteprogressie die was opgetreden tijdens of na de meest recente behandeling. Patiënten werden uitgesloten van deelname als ze eerdere behandeling met pomalidomide hadden ondergaan of pomalidomide niet verdroegen, in het verleden behandeld

waren met tegen BCMA gerichte therapie of een actuele ziekte van de cornea hadden, met uitzondering van lichte keratopathie punctata.

De primaire uitkomstmaat was de PFS zoals beoordeeld door een geblindeerde IRC conform de IMWG-criteria voor MM.

Bij DREAMM-8 werden in totaal 302 patiënten beoordeeld ten aanzien van de werkzaamheid. De demografische en klinische patiëntkenmerken bij baseline waren voor beide armen vergelijkbaar en omvatten: mediane leeftijd: 67 jaar (43% was 65-74 jaar en 18% was 75 jaar of ouder); 60% was man en 40% was vrouw; 86% was wit, 12% was Aziatisch, < 1% was inheems Hawaïaans of afkomstig van een ander eiland in de Stille Oceaan en < 1% was van gemengde afkomst; ISS-stadium bij screening was I bij 59%, II bij 26% en III bij 15%; 33% had een hoog cytogenetisch risico, mediane aantal eerdere behandellijnen was 1; bij 10% was sprake van EMD; en onder de patiënten die onderzoeksbehandeling kregen (N = 295), was de ECOG-performancesstatus 0 (bij 55%), 1 (bij 42%) of 2 (bij 3%). In de BPd-arm had 100% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een immunomodulerend middel (lenalidomide, thalidomide), had 90% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een proteasoomremmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), had 25% van de patiënten eerdere anti-CD38-therapie ondergaan (daratumumab, isatuximab) en had 64% van de patiënten in het verleden ASCT ondergaan. Van de patiënten was 82% refractair voor een immunomodulerend middel, 26% refractair voor een proteasoomremmer en 23% refractair voor een antilichaam tegen CD38. In de PVD-arm had 100% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een immunomodulerend middel (lenalidomide, thalidomide), had 93% van de patiënten eerdere behandeling ondergaan met een proteasoomremmer (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), had 29% van de patiënten eerdere anti-CD38-therapie ondergaan (daratumumab, isatuximab, anti-CD38) en had 56% van de patiënten in het verleden ASCT ondergaan. Van de patiënten was 76% refractair voor een immunomodulerend middel, 24% refractair voor een proteasoomremmer en 24% refractair voor een antilichaam tegen CD38.

Bij patiënten die behandeld werden met belantamab mafodotin in combinatie met pomalidomide en dexamethason, was sprake van een statistisch significante verbetering van de PFS in de totale populatie ten opzichte van behandeling met pomalidomide, bortezomib en dexamethason. In tabel 7 en figuur 3 en 4 staan werkzaamheidsresultaten die betrekking hebben op de afkapdatum voor de eerste interimanalyse (*data cut-off* 29 januari 2024).

Tabel 7: werkzaamheidsresultaten bij DREAMM-8

	Belantamab mafodotin plus pomalidomide en dexamethason (BPd) ^a N = 155	Pomalidomide plus bortezomib en dexamethason (PVd) ^a N = 147
Primaire uitkomstmaat		
Progressievrije overleving (PFS) ^b		
Aantal (%) patiënten met gebeurtenis	62 (40)	80 (54)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^{c, d, e}	N.b. (20,6, n.b.)	12,7 (9,1, 18,5)
Hazardratio (95%-BI) ^f	0,52 (0,37, 0,73)	
p-waarde ^g	< 0,001	
Secundaire uitkomstmaten ^h		
Totale overleving (OS)		
Aantal (%) patiënten met gebeurtenis	49 (32)	56 (38)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^c	N.b. (33, n.b.)	N.b. (25,2, n.b.)
Hazardratio (95%-BI) ^f	0,77 (0,53, 1,14)	
Percentage negatieve minimale restziekte (MRD) ^{b, i, j}		
Percentage patiënten (95%-BI)	23.9 (17.4, 31.4)	4.8 (1.9, 9.6)

BI = betrouwbaarheidsinterval; n.b. = niet bereikt.

^a De werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op de ‘intent-to-treat’-populatie (ITT-populatie).

^b Respons op basis van IRC-beoordeling conform IMWG-criteria.

^c Volgens de methode van Brookmeyer en Crowley.

^d Mediane follow-up van 21,8 maanden.

^e Op de afkapdatum voor gegevensanalyse (*data cut-off* 29 januari 2024).

^f Gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel.

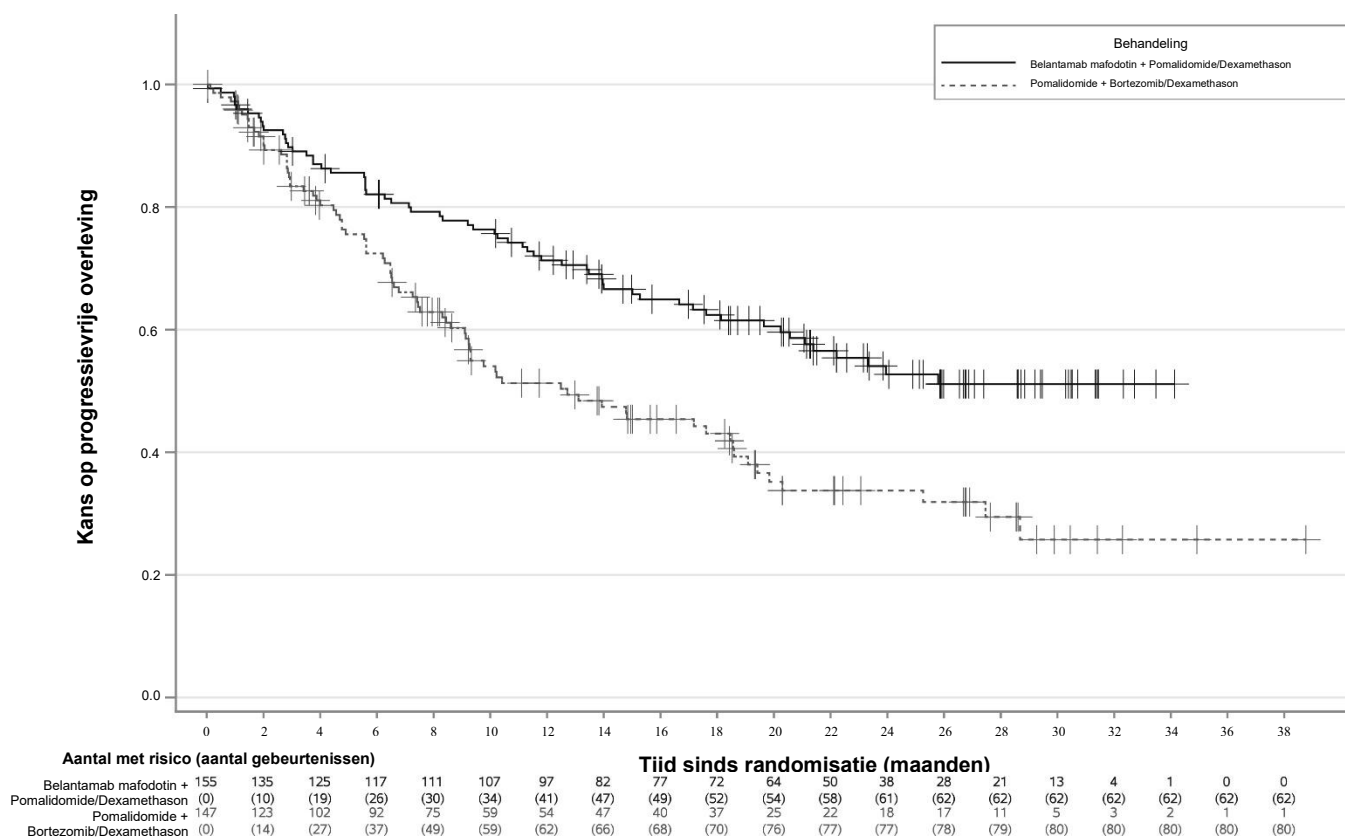
^g Eenzijdige p-waarde, gebaseerd op een gestratificeerde logranktoets.

^h De resultaten hadden geen statistische significantie bereikt.

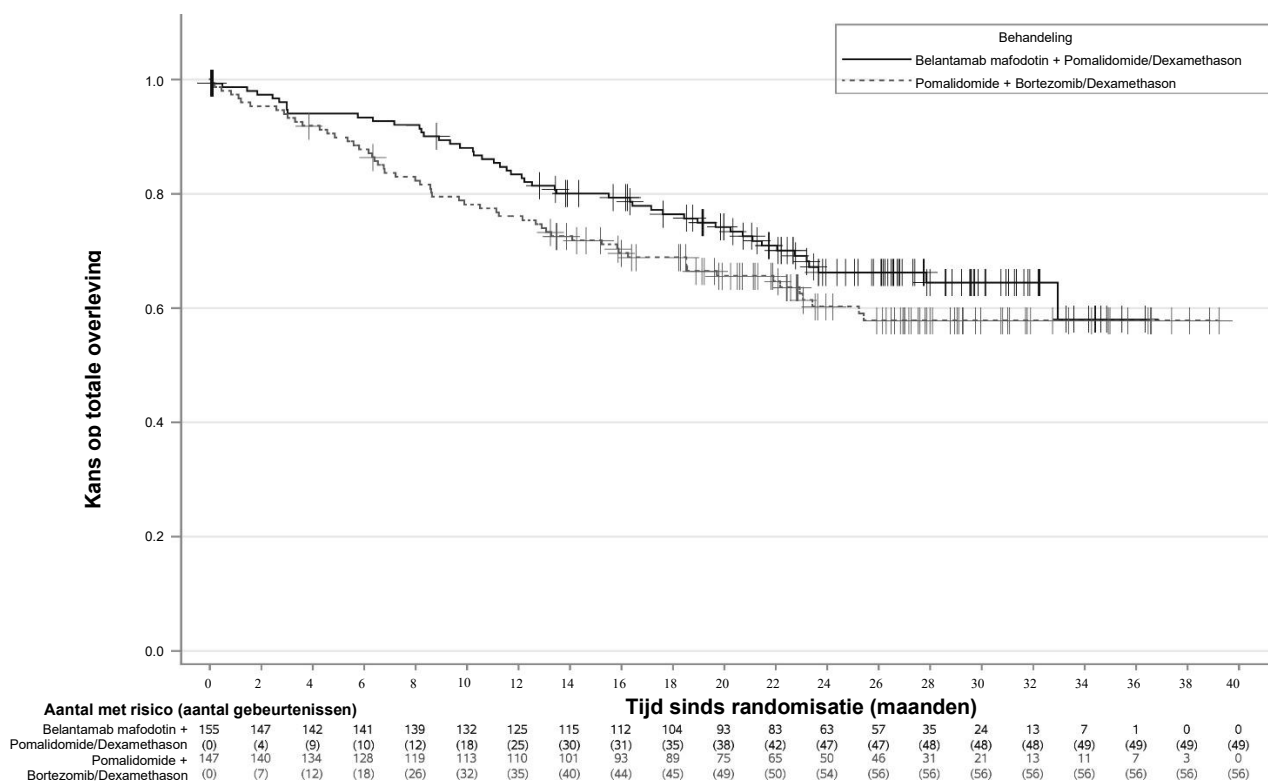
ⁱ Bij patiënten met een complete respons of beter.

^j Beoordeeld door middel van NGS met 10^{-5} als drempelwaarde.

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van de progressievrije overleving volgens IRC-beoordeling bij DREAMM-8



Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van de totale overleving bij DREAMM-8



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).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale concentratie belantamab mafodotin ADC werd bereikt op of kort na het einde van het infuus, terwijl de cys-mcMMAF-concentraties ~24 uur na toediening hun piek bereikten.

Tabel 8 toont de farmacokinetiek van belantamab mafodotin voor doses van 2,5 mg/kg op dag 1 van cyclus 1, aan het einde van het eerste 3 weken durende interval.

Tabel 8: farmacokinetiek van belantamab mafodotin aan het einde van het eerste 3 weken durende interval^a

	AUC ^b	C _{gem21}	C _{max}	C _{tau}
ADC (%)	3.950 mcg•u/ml (30,6)	7,83 mcg/ml (30,6)	43,7 mcg/ml (22,1)	2,03 mcg/ml (62,5)
cys-mcMMAF (%)	94,2 ng•u/ml (42,3)	0,243 ng/ml (42,4)	0,976 ng/ml (45,3)	—

ADC = antilichaam-geneesmiddelconjugaat; AUC = oppervlakte onder de curve (*area under the curve*); C_{gem21} = gemiddelde concentratie belantamab mafodotin over een periode van 21 dagen; C_{max} = maximale plasmaconcentratie; C_{tau} = concentratie aan het einde van een toedieningsinterval.

^a Gegevens zijn weergegeven als geometrisch gemiddelde (%CV), gebaseerd op populatiefarmacokinetische modellen.

^b De AUC is AUC_(0-21dagen) voor ADC en AUC_(0-7dagen) voor cys-mcMMAF.

De accumulatie van belantamab mafodotin (ADC) was minimaal tot matig (de accumulatie ratio voor cyclus 3 ten opzichte van cyclus 1 was 1,13 voor $C_{\max}$ en 1,58 voor AUC) en de accumulatie van cys-mcMMAF was verwaarloosbaar op grond van wat gezien werd bij klinische onderzoeken met een toedieningsschema van eens per 3 weken.

Distributie

In vitro vertoonde cys-mcMMAF in menselijk plasma een lage eiwitbinding (70% ongebonden bij een concentratie van 5 ng/ml) die concentratie-afhankelijk was.

Op grond van de populatiefarmacokinetische analyse was het geometrisch gemiddelde (geometrische CV%) ten aanzien van het steady-state-verdelingsvolume van belantamab mafodotin 10,8 l (22%).

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 naar humane hepatische S9-fracties.

Geneesmiddeleninteracties

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat cys-mcMMAF geen remmer, inductor of gevoelig substraat is van cytochroom P450-enzymen, maar een substraat is van organisch aniontransportpolypeptide (OATP)1B1 en OATP1B3, multigeneesmiddelresistentie geassocieerd-eiwit (MRP)1, MRP2, MRP3, galzoutexportpomp (BSEP) en een mogelijk substraat is van P-glycoproteïne (P-gp). Er worden geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties met remmers of inductoren van deze enzymen en transporteiwitten verwacht.

Eliminatie

Op grond van de populatiefarmacokinetische analyse ten aanzien van patiënten die behandeld waren met belantamab mafodotin als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen, was de geometrisch gemiddelde (geometrische CV%) aanvankelijke systemische klaring (CL) van belantamab mafodotin (ADC) 0,901 l/dag (40%) en de eliminatiehalfwaardetijd 13 dagen (26%). Na behandeling was de steady-state-CL 0,605 l/dag (43%), oftewel circa 33% lager dan de aanvankelijke systemische CL, met een eliminatiehalfwaardetijd van 17 dagen (31%).

De fractie via de urine uitgescheiden intacte cys-mcMMAF was niet substantieel (circa 18% van de dosis) na de cyclus 1-dosis, en er was geen bewijs voor andere MMAF-gerelateerde metabolieten.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale populaties

Ouderen

Bij populatiefarmacokinetische analyses bleek leeftijd, op basis van een populatie patiënten van 32 tot 89 jaar, geen significante covariabele te zijn.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR 15-29 ml/min, n = 8) was de $C_{\max}$ van belantamab mafodotin 23% lager en de $AUC_{(0-tau)}$ 16% lager dan bij patiënten met een normale of licht verminderde nierfunctie (eGFR $\geq$ 60 ml/min, n = 8). Ten aanzien van cys-mcMMAF waren de $C_{\max}$ en

de AUC_(0-168h) respectievelijk 56% en 44% lager dan bij patiënten met een normale of licht verminderde nierfunctie. Bij populatiefarmacokinetische analyses die patiënten met een normale nierfunctie, licht verminderde nierfunctie (eGFR 60-89 ml/min), matig verminderde nierfunctie (eGFR 30-59 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min waarbij geen dialyse vereist is) omvatten, bleek nierfunctie (eGFR 12-150 ml/min) geen significante covariabele te zijn. Er werd geen invloed op de farmacokinetiek van belantamab mafodotin gezien bij patiënten met eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min waarbij dialyse noodzakelijk was, n = 5).

Gezien de molecuulgrootte wordt niet verwacht dat belantamab mafodotin via dialyse uit het lichaam verwijderd wordt. Hoewel vrij cys-mcMMAF mogelijk wel via dialyse verwijderd kan worden, is de systemische blootstelling aan cys-mcMMAF zeer laag en heeft blootstelling-responsanalyse geen verband tussen de systemische blootstelling aan cys-mcMMAF en de werkzaamheid of veiligheid aangetoond.

Verminderde leverfunctie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Leverfunctie volgens de classificatie van de *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* bleek geen significante covariabele te zijn bij populatiefarmacokinetische analyses die patiënten met een normale leverfunctie, licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine > ULN en $\leq 1,5 \times$ ULN ongeacht welke ASAT-waarde, of totaal bilirubine $\leq$ ULN met ASAT > ULN) of matig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine > $1,5 \times$ ULN en $\leq 3 \times$ ULN ongeacht welke ASAT-waarde) omvatten. Uit de populatiefarmacokinetische analyses zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een matig verminderde (n = 5) of ernstig verminderde leverfunctie (n = 1, totaal bilirubine > $3 \times$ ULN ongeacht welke ASAT-waarde).

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht (37 tot 170 kg) bleek een significante covariabele te zijn bij populatiefarmacokinetische analyses, maar dit effect zal gecorrigeerd worden door het gewichtsproportionele doseringsschema (zie rubriek 4.2).

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, bij blootstellingen vergelijkbaar met de aanbevolen klinische dosis van 2,5 mg/kg, gestegen leverenzymen die soms gepaard gingen met hepatocellulaire necrose bij doses van 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 corneastroma dat samenging 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*-micronucleus screeningassay in menselijke lymfocyten. Dit komt overeen met het farmacologische effect van door cys-mcMMAF gemedieerde 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 cellen die zich snel delen, 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 bij 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 nadelig 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

Natriumcitraatdihydraat
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Trehalosedihydraat
Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80 (E433)

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 worden bewaard in een koelkast (2 °C – 8 °C) gedurende maximaal 4 uur. Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk 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 kan maximaal 6 uur (inclusief infuustijd) 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

Blenrep 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van type 1-glas van 6 ml die 70 mg poeder bevat, afgesloten met een bromobutylrubberen stop en aluminium verzegeling met een verwijderbare plastic dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

Blenrep 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Injectieflacon van type 1-glas van 6 ml die 100 mg poeder bevat, afgesloten met een bromobutylrubberen stop en aluminium verzegeling met een verwijderbare plastic dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzichtigheid is geboden bij het hanteren en bereiden van Blenrep. Volg de procedures voor het correct hanteren en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Blenrep is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker. De procedures voor correcte hantering moeten worden gevolgd. Gebruik aseptische technieken voor de reconstitutie en verdunning van de toe te dienen oplossing.

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 werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt (in kg).

Reconstitutie

1. Haal de injectieflacon(s) Blenrep uit de koelkast en laat deze ongeveer 10 minuten staan om op kamertemperatuur te komen.
2. Reconstitueer elke injectieflacon die 70 mg bevat met 1,4 ml water voor injectie voor het verkrijgen van een concentratie van 50 mg/ml. Zwenk de injectieflacon rustig om het oplossen te bevorderen. Niet schudden.

Reconstitueer elke injectieflacon die 100 mg bevat met 2 ml water voor injectie voor het verkrijgen van een concentratie van 50 mg/ml. Zwenk de injectieflacon rustig 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 oplossing weg als vreemde deeltjes met uitzondering van doorzichtige tot witte eiwitachtige deeltjes worden gezien.

Verdunning

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 deze 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 eventuele 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 infuustijd) op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) worden bewaard.

Toediening

1. Dien de verdunde oplossing uitsluitend via een intraveneus infuus en gedurende circa 30 minuten toe met een infuusset van polyvinylchloride of polyolefine. In het geval dat de toedieningstijd verlengd dient te worden tot meer dan 30 minuten, overschrijd dan niet de toegestane gebruiksduur van 6 uur, die zowel de bereiding als de toediening van de dosis omvat.
2. Het is niet nodig de verdunde oplossing te filteren. Als de verdunde oplossing wel gefilterd wordt, wordt een filter van 0,2 µm of 0,22 µm op basis van polyethersulfoon (PES) aanbevolen.

Verwijderen

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

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

Blenrep 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/25/1948/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT 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**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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**

Voorafgaand aan het in de handel brengen van Blenrep in elke lidstaat moet de vergunninghouder de inhoud en vorm van de voorlichtingsmaterialen, inclusief communicatiemedia, distributiewijzen en andere aspecten van het voorlichtingsprogramma overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Blenrep in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie verwacht wordt dat ze Blenrep zullen voorschrijven of verstrekken, en de patiënten die Blenrep krijgen, toegang hebben tot/voorzien worden van de volgende voorlichtingsmaterialen, die in lijn met de door de nationale bevoegde instantie goedgekeurde implementatiepaden moeten worden verspreid:

- Voorlichtingsmaterialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Voorlichtingsmaterialen voor patiënten
- Patiëntkaart

De voorlichtingsmaterialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bevatten de volgende kernboodschappen:

- Uitgebreide informatie over de oculaire effecten van belantamab mafodotin, inclusief informatie over hoe deze gegradeerd moeten worden
- Een beschrijving van de vereiste oogonderzoeken voor patiënten die belantamab mafodotin krijgen, die voorafgaand aan elk van de eerste 4 doses belantamab mafodotin en vervolgens op klinische indicatie plaatsvinden:
 - Spleetlamponderzoek om nauwkeurige informatie te verkrijgen over de impact van belantamab mafodotin op het oog, waaronder bevindingen uit cornea-onderzoek, zoals oppervlakkige keratopathie punctata, microcystachtige epitheliale veranderingen en waas, met of zonder veranderingen in de gezichtsscherpte.
 - Bepaling van de best gecorrigeerde gezichtsscherpte om de mate van impact van eventuele bevindingen uit cornea-onderzoek op de gezichtsscherpte vast te stellen.
- Kernboodschappen die met de patiënten besproken moeten worden:
 - Patiënten moet worden verteld dat tijdens de behandeling oculaire bijwerkingen kunnen optreden.
 - Patiënten moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling ten minste 4 keer per dag kunsttranen zonder conserveringsmiddel toe te dienen.
 - Patiënten dienen tot het einde van de behandeling het gebruik van contactlenzen te vermijden.
 - Patiënten moeten hun hematoloog/oncoloog raadplegen als er oculaire bijwerkingen optreden.

De voorlichtingsmaterialen voor patiënten bevatten de volgende kernboodschappen:

- Een beschrijving van bij gebruik van belantamab mafodotin gemelde oogproblemen die kunnen optreden tijdens de behandeling.
- Er moeten voorafgaand aan elk van de eerste 4 doses belantamab mafodotin en vervolgens op klinische indicatie oogonderzoeken plaatsvinden.
- Basisinformatie over de anatomie en fysiologie van het oog en een beschrijving van de oogonderzoeken.
- Bij patiënten die problemen met hun ogen krijgen, kan het nodig zijn de dosis van hun behandeling met belantamab mafodotin aan te passen. Een dosisaanpassing bestaat uit een verlaging van de dosis of uit het aanpassen van de periode tussen de doses. Ook kan uw arts u vragen om naar een oogspecialist te gaan.
- Vertel het uw hematoloog/oncoloog als u in het verleden problemen met uw gezichtsvermogen of uw ogen heeft gehad.
- Als u tijdens de behandeling met belantamab mafodotin veranderingen in uw gezichtsvermogen ervaart, moet u contact opnemen met uw hematoloog/oncoloog.
- Uw arts vraagt u om tijdens de behandeling oogdruppels te gebruiken die ‘kunsttranen zonder conserveringsmiddel’ worden genoemd. Gebruik deze volgens de instructies.
- Oogdruppeldagboek en afsprakenoverzicht.

De patiëntkaart bevat de volgende kernboodschappen:

- Vermelding dat de patiënt wordt behandeld met belantamab mafodotin, waarvan bekend is dat het ernstige oculaire effecten (waaronder keratopathie) kan veroorzaken, en vermelding van contactgegevens van de voorschrijvend hematoloog/oncoloog en de oogspecialist.
- Laat de kaart zien aan de arts bij reguliere controlebezoeken.
- Patiënten moeten de patiëntkaart aan de apotheker laten zien om kunsttranen zonder conserveringsmiddel te vinden voor gebruik zoals aangegeven.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

BLNREP 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
belantamab mafodotin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 70 mg belantamab mafodotin (50 mg/ml na reconstitutie).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, trehalosedihydraat, dinatriumedetaat, polysorbaat 80. Zie bijsluiter voor meer informatie.

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.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Duw 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 VOORZORGSMATREGELEN 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ierland, D24 YK11

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

EU/1/25/1948/001

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 70 mg poeder voor concentraat
belantamab mafodotin
IV
cytotoxisch

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

70 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****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: natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, trehalosedihydraat, dinatriumedetaat, polysorbaat 80. Zie bijsluiter voor meer informatie.

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.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Duw hier om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST 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 VOORZORGSMATREGELEN 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 Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ierland, D24 YK11

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

EU/1/25/1948/002

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
IV
cytotoxisch

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Blenrep 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie 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 gaat gebruiken 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 gebruiken 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. Dit middel wordt samen met andere middelen tegen kanker gebruikt. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen die een vorm van kanker van het beenmerg hebben die multipel myeloom wordt genoemd.

Belantamab mafodotin bestaat uit een *monoklonaal antilichaam* verbonden met een celdodende stof (een bepaald soort middel tegen kanker). Het monoklonale antilichaam is een eiwit. Het is speciaal gemaakt om in het lichaam de kankercellen op te sporen die multipel myeloom veroorzaken, en zich aan deze cellen te binden. Zodra het monoklonale antilichaam zich aan de kankercellen heeft vastgemaakt, zal de celdodende stof in de cellen vrijkomen en de cellen doden.

U krijgt dit middel samen met andere middelen tegen kanker die gebruikt worden voor de behandeling van multipel myeloom. Die andere middelen zijn:

- bortezomib en dexamethason, of
- pomalidomide en dexamethason.

Het is belangrijk dat u ook de bijsluiters van deze andere middelen leest. Heeft u vragen over die middelen? Stel deze dan aan uw arts.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- 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?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als u last heeft van het volgende:

Oogproblemen

Dit middel kan veranderingen aan uw oogoppervlak veroorzaken. Deze kunnen zorgen voor veranderingen in uw zicht, wazig zien en droge ogen.

Voor elke van de eerste 4 doses van dit middel, moet u een oogonderzoek laten doen door een oogspecialist. Uw arts kan extra oogonderzoeken voor u aanvragen in de periode dat u met Blenrep behandeld wordt. Zelfs als uw zicht in orde lijkt, is het belangrijk dat u uw ogen laat controleren tijdens de behandeling met dit middel. Sommige veranderingen kunnen namelijk zonder klachten optreden en kunnen mogelijk alleen tijdens een oogonderzoek worden gezien.

→ **Draag geen contactlenzen** tijdens uw behandeling, behalve als uw oogspecialist u vertelt dat wel te doen.

Uw arts vraagt u om tijdens de behandeling minimaal 4 keer per dag oogdruppels te gebruiken om uw ogen vochtig te maken en te smeren. Deze oogdruppels worden *kunsttranen zonder conserveringsmiddel* genoemd. U moet ze gebruiken volgens de gebruiksaanwijzing.

Vertel het uw arts als u veranderingen in uw zicht opmerkt. Uw arts kan dan de dosis verlagen of de periode tussen de doses aanpassen. Ook kan uw arts u vragen om naar een oogspecialist te gaan.

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

Ongewone blauwe plekken en bloedingen

Blenrep kan het aantal bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd, verlagen. Bloedplaatjes helpen om uw bloed te laten stollen.

Bij weinig bloedplaatjes in uw bloed (*trombocytopenie*) kunt u last hebben van:

- ongewone blauwe plekken onder de huid,
- langer bloeden dan normaal na een bloedafname of als u wondjes heeft,
- bloedneus, bloedend tandvlees of ernstigere bloedingen.

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

→ **Vertel het uw arts** als u ongewone blauwe plekken of bloedingen krijgt, of als u andere klachten krijgt waar u zich zorgen over maakt.

Infusiereacties

U krijgt Blenrep via een druppelinfuus in een ader. Sommige mensen die infusen krijgen, krijgen *infusiereacties*. Deze reacties kunnen optreden terwijl u het infuus krijgt of binnen 24 uur daarna. In zeldzame gevallen kan er een ernstige allergische reactie optreden. U kunt dan bijvoorbeeld last krijgen van een gezwollen gezicht, mond, tong of keel of gezwollen lippen, moeite met slikken of ademen, of jeukende huiduitslag (*galbulten*).

→ Meer klachten van een infusiereactie vindt u in rubriek 4.

→ **Zoek direct medische hulp** als u denkt dat u een allergische reactie heeft.

Heeft u eerder een reactie gehad op een infuus met dit middel of een ander geneesmiddel?

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

Ontsteking van de longen

Bij sommige mensen die Blenrep kregen is een ernstige en levensbedreigende ontsteking van de longen (*pneumonitis*) opgetreden.

Mogelijke klachten bij ontsteking van de longen zijn bijvoorbeeld:

- kortademigheid,
- pijn op de borst,
- nieuw ontstane of erger worden van hoestklachten.

Als u klachten heeft die op pneumonitis kunnen wijzen, kan uw arts besluiten om de behandeling met Blenrep uit te stellen of te stoppen.

→ **Vertel het uw arts** als u longproblemen of ademhalingsklachten krijgt waar u zich zorgen over maakt.

Heeft u een hepatitis B-infectie, of in het verleden een hepatitis B-infectie gehad?

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u misschien een hepatitis B-infectie heeft of als u die in het verleden heeft gehad. Door dit middel zou de infectie weer actief kunnen worden. Uw arts kan u voor en tijdens de behandeling controleren op tekenen van infectie.

→ **Vertel het uw arts** als u een van de volgende verschijnselen of klachten krijgt: verergerende moeheid, geel worden van de huid of het oogwit, en donkere urine. Als u klachten heeft die op een hepatitis B-infectie kunnen wijzen, kan uw arts besluiten om de behandeling met Blenrep uit te stellen of te stoppen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet bedoeld 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, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Het is niet bekend of Blenrep gevolgen heeft voor een ongeboren kind. Gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

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

→ **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 laten doen voordat u begint met uw behandeling met Blenrep.
- U moet een goedwerkend **voorbhoedsmiddel** (*anticonceptie*) gebruiken tijdens de behandeling en tot 4 maanden na uw laatste dosis Blenrep.

Bent u een man die een kind kan verwekken?

- U moet een goedwerkend **voorbhoedsmiddel** (*anticonceptie*) gebruiken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na uw laatste dosis Blenrep.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Blenrep in de moedermelk komt. U mag tijdens de behandeling en tot 3 maanden na uw laatste dosis van dit middel geen borstvoeding geven.

Bespreek het met uw arts als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt geven.

Vruchtbaarheid

Er wordt advies over vruchtbaarheid aanbevolen voor mannen en vrouwen die met dit middel behandeld gaan worden en kinderen willen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Blenrep kan problemen met uw zicht 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 zicht niet aangedaan is. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Blenrep bevat polysorbaat en natrium

Dit middel bevat 0,28 mg polysorbaat 80 (E433) in elke injectieflacon met 70 mg en 0,4 mg polysorbaat 80 (E433) in elke injectieflacon met 100 mg. Dit komt overeen met 0,2 mg/ml per injectieflacon. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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.

Dit middel wordt gegeven samen met andere middelen die gebruikt worden voor de behandeling van multipel myeloom.

- Krijgt u dit middel samen met bortezomib en dexamethason? Dan is de aanbevolen startdosering voor Blenrep 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht, elke 3 weken.
- Krijgt u dit middel samen met pomalidomide en dexamethason? Dan is de aanbevolen startdosering voor Blenrep 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht voor de eerste dosis, en daarna 1,9 mg per kilogram lichaamsgewicht, elke 4 weken.

Uw arts of verpleegkundige geeft u dit middel als druppelinfuus in een ader voor 30 minuten.

Uw arts spreekt met u af hoeveel behandelingen er nodig zijn. De behandeling gaat door totdat uw ziekte erger wordt of totdat u te erge bijwerkingen krijgt. Uw arts bespreekt met u hoelang de behandeling duurt.

Voor het krijgen van uw infuus moet u smerende en bevochtigende oogdruppels (*kunsttranen zonder conserveringsmiddel*) indruppelen. Zolang u met Blenrep behandeld wordt, moet u de oogdruppels minimaal 4 keer per dag blijven gebruiken.

→ **Lees de informatie** onder 'Oogproblemen' in rubriek 2 van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Uw arts of verpleegkundige geeft u dit middel. In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel (een overdosis) krijgt, houdt uw arts u in de gaten voor het geval u bijwerkingen krijgt.

Heeft u een dosis van dit middel niet gekregen?

Om ervoor te zorgen dat uw behandeling werkt, is het heel belangrijk om naar al uw afspraken te gaan. 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.

Ernstige bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u een van de ernstige bijwerkingen hieronder krijgt, moet u direct medische hulp zoeken:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten

- COVID-19. U kunt last hebben van:
 - koorts
 - koude rillingen
 - hoest
 - keelpijn
 - verstopte neus of loopneus
 - nieuw ontstane verlies van smaak of geur.
- infectie van de longen (*pneumonie*). U kunt last hebben van:
 - kortademigheid
 - pijn op de borst
 - nieuw ontstane of erger worden van hoestklachten.
- ongewone blauwe plekken en bloedingen, door weinig bloedplaatjes in uw bloed (*trombocytopenie*). Bloedplaatjes helpen om u bloed te laten stollen.
 - ➔ **Lees de informatie** onder ‘Ongewone blauwe plekken en bloedingen’ in rubriek 2 van deze bijsluiter.
- weinig witte bloedcellen in uw bloed (*neutropenie*). Witte bloedcellen beschermen het lichaam tegen ziektes. Bij te weinig witte bloedcellen wordt u sneller ziek. U kunt last hebben van:
 - koorts
 - koude rillingen
 - moe zijn.
- koorts (*pyrexie*). U kunt last hebben van:
 - koude rillingen
 - te veel blozen.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten

- COVID-19 longontsteking (*pneumonie*). U kunt last hebben van:
 - kortademigheid of moeite met ademen
 - hoest
 - pijn op de borst

- koorts
 - heel erg moe zijn
 - in de war zijn.
- infusiereacties
Sommige mensen kunnen allergie-achtige reacties krijgen als ze een infuus krijgen. Deze treden meestal binnen enkele minuten of uren op, maar kunnen tot 24 uur na de behandeling optreden. U kunt last hebben van:
 - te veel blozen
 - koude rillingen
 - koorts
 - moeite met ademen
 - snelle hartslag
 - bloeddruk die opeens veel lager wordt.

➔ **Zoek direct medische hulp** als u denkt dat u een reactie heeft.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten

- ziekte van de bloedvaten in de lever (*porto-sinusoidale vasculaire aandoening*). Dit kan zorgen voor:
 - ongewone leverwaarden bij bloedonderzoek en langdurige problemen zoals een te hoge druk in de bloedvaten in de buik (*portale hypertensie*)
 - zwelling van bloedvaten (*varices*) van de buis die van de mond naar de maag leidt (*slokdarm*).
 - te veel vocht in de buik, wat buikpijn, gewichtstoename of zwelling van de buik kan veroorzaken (*ascites*).

Andere bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij behandeling met Blenrep samen met bortezomib en dexamethason en behandeling met Blenrep samen met pomalidomide en dexamethason. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten

- oogproblemen, waaronder:
 - wazig zien
 - veranderingen in uw oogoppervlak
 - droge ogen
 - gevoeligheid voor licht (*fotofobie*)
 - het gevoel dat er iets in uw oog zit (*vreemd-lichaamgevoel in ogen*)
 - oogirritatie
 - oogpijn
 - minder goed zien
 - staar (*cataract*).

➔ **Lees de informatie** onder 'Oogproblemen' in rubriek 2 van deze bijsluiter.

- verkoudheid of verkoudheidsklachten zoals hoesten, loopneus of keelpijn (*bovenste-luchtweginfectie*)
- te weinig rode bloedcellen, die zorgen voor zuurstof in uw bloed (*bloedarmoede*). Dit veroorzaakt zwakheid en vermoeidheid
- te weinig witte bloedcellen in het bloed (*lymfopenie*). U heeft dan meer kans op een infectie

- moeite met in slaap vallen en in slaap blijven, u slaapt slecht (*insomnia*)
- zenuwschade (*neuropathieën*)
- hoest
- diarree
- misselijk zijn
- verstopping
- ongewone bloedwaarden die wijzen op leverproblemen (*alanine-aminotransferase, aspartaataminotransferase en gamma-glutamyltransferase*)
- gewrichtspijn
- rugpijn
- moe voelen (*vermoeidheid*).

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten

- andere oogproblemen, waaronder:
 - meer traanvocht
 - dubbelzien (*diplopie*)
 - jeukende ogen (*oog pruritus*)
 - oogongemak
 - oogzweertjes, mogelijk met infectie (*cornea ulcus*)
 - problemen met zien.
- infectie van de delen van het lichaam die urine verzamelen en afvoeren (*urineweginfectie*)
- ontsteking van de luchtwegen in de longen (*bronchitis*)
- te weinig witte bloedcellen in het bloed (*leukopenie*). U heeft dan meer kans op een infectie
- te weinig witte bloedcellen in het bloed met koorts (*febriele neutropenie*)
- te weinig antilichamen genaamd ‘immunoglobulinen’ in het bloed (*hypogammaglobulinemie*). U heeft dan meer kans op een infectie
- minder zin in eten
- moeite met ademen (*dyspnoe*)
- overgeven
- uitslag op de huid
- ongewone bloedwaarde voor creatinefosfokinase
- schuimende urine, wat erop wijst dat er veel eiwit in uw urine zit (*albuminurie*)
- u bent erg moe en heeft weinig energie (*asthenie*).

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten

- teruggekeerde hepatitis B-infectie als u in het verleden hepatitis B heeft gehad.
 ➔ **Lees de informatie** onder ‘Heeft u een hepatitis B-infectie, of in het verleden een hepatitis B-infectie gehad?’ in rubriek 2 van deze bijsluiter.
- kortademigheid, pijn op de borst en hoesten, door ontsteking van de longen (*pneumonitis*).
 ➔ **Lees de informatie** onder ‘Ontsteking van de longen’ in rubriek 2 van deze bijsluiter.

Andere bijwerkingen die gemeld zijn (frequentie niet bekend):

- verminderde gevoeligheid (*hypo-esthesie*) van het hoornvlies (*cornea*; de doorzichtige laag aan de voorzijde van het oog die de pupil en iris bedekt).

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?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is ervoor verantwoordelijk dat dit middel op de juiste manier wordt bewaard en dat eventueel ongebruikt product op de juiste manier wordt afgevoerd. De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op 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).

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

De verdunde oplossing kan voorafgaand aan toediening gedurende maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard. Niet in de vriezer bewaren. Laat de verdunde oplossing voorafgaand aan toediening op kamertemperatuur komen als die in de koelkast is bewaard. De verdunde oplossing voor infusie kan gedurende maximaal 6 uur op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Geneesmiddelen die niet meer gebruikt worden, worden afgevoerd door uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. 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 óf 70 mg óf 100 mg belantamab mafodotin. Na reconstitutie bevat de oplossing 50 mg belantamab mafodotin per ml.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat (E330), trehalosedihydraat, dinatriumedetaat en polysorbaat 80 (E433) (zie rubriek 2, ‘Blenrep bevat polysorbaat en natrium’).

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

Blenrep 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat) en Blenrep 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat) worden 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 Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland
D24 YK11

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 Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Frankrijk**Portugal**

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

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://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.

Voorzichtigheid is geboden bij het hanteren en bereiden van Blenrep. Volg de procedures voor het correct hanteren en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker.

Bereiding van de oplossing voor infusie

Blenrep is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker. De procedures voor correcte hantering moeten worden gevolgd. Gebruik aseptische technieken voor de reconstitutie en verdunning van de toe te

dienen oplossing.

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 werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt (in kg).

Reconstitutie

1. Haal de injectieflacon(s) Blenrep uit de koelkast en laat deze ongeveer 10 minuten staan om op kamertemperatuur te komen.
2. Reconstitueer elke injectieflacon die **70 mg** bevat met **1,4 ml** steriel water voor injectie voor het verkrijgen van een concentratie van 50 mg/ml. Zwenk de injectieflacon rustig om het oplossen te bevorderen. Niet schudden.

Reconstitueer elke injectieflacon die **100 mg** bevat met **2 ml** steriel water voor injectie voor het verkrijgen van een concentratie van 50 mg/ml. Zwenk de injectieflacon rustig 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 oplossing 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 deze 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 een 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 infuustijd) op kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) worden bewaard.

Instructies voor toediening

1. Dien de verdunde oplossing uitsluitend via een intraveneus infuus gedurende circa 30 minuten toe met een infuusset van polyvinylchloride of polyolefine. In het geval dat de toedieningstijd verlengd dient te worden tot meer dan 30 minuten, overschrijd dan niet de toegestane gebruiksduur van 6 uur, die zowel de bereiding als de toediening van de dosis omvat.
2. Het is niet nodig de verdunde oplossing te filteren. Als de verdunde oplossing wel gefilterd wordt, wordt een filter van 0,2 µm of 0,22 µm op basis van polyethersulfoon (PES) aanbevolen.

Verwijderen

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