

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Blenrep 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Blenrep 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Belantamabmafodotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som inneholder belantamab, et afukosylert humanisert monoklonalt IgG1k-antistoff spesifikt for B-celle-modningsantigen (BCMA), produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i en cellelinje fra pattedyr (eggstokk fra kinesisk hamster) som er konjugert med maleimidokaproyl-monometylauristatin F (mcMMAF).

Blenrep 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver inneholder 70 mg belantamabmafodotin.

Etter rekonstituering med 1,4 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hver ml oppløsning 50 mg belantamabmafodotin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med rekonstituert oppløsning inneholder 0,28 mg polysorbat 80 per 1,4 ml opptrekkbar oppløsning.

Blenrep 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver inneholder 100 mg belantamabmafodotin.

Etter rekonstituering med 2 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hver ml oppløsning 50 mg belantamabmafodotin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med rekonstituert oppløsning inneholder 0,4 mg polysorbat 80 per 2 ml opptrekkbar oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Lyofilisert hvitt til gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Blenrep er indisert hos voksne for behandling av residiverende eller refraktær myelomatose:

- i kombinasjon med bortezomib og deksametason hos pasienter som har fått minst én tidligere behandling; og
- i kombinasjon med pomalidomid og deksametason hos pasienter som har fått minst én tidligere behandling inkludert lenalidomid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Blenrep skal initieres og overvåkes av leger med erfaring fra behandling av myelomatose.

Anbefalt støttende behandling

Pasientene skal ha en oftalmologisk undersøkelse (inkludert synsprøve og undersøkelse med spaltelampe) utført av øyespesialist før hver av de første fire dosene med Blenrep-behandling, og deretter som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Dosering

Administrasjon av Blenrep skal fortsette i henhold til den anbefalte planen frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Blenrep administreres i kombinasjon med andre behandlinger (se tabell 1). For andre legemidler som administreres sammen med Blenrep, se pkt. 5.1 og gjeldende preparatomtale.

Tabell 1: Anbefalt startdoseplan for Blenrep i kombinasjon med annen behandling

Kombinasjonsregime	Anbefalt startdoseplan
Med bortezomib og deksametason (BVd) ^a (sykluslengde = 3 uker)	2,5 mg/kg administrert én gang hver tredje uke
Med pomalidomid og deksametason (BPd) (sykluslengde = 4 uker)	Syklus 1: 2,5 mg/kg administrert én gang Syklus 2 og videre: 1,9 mg/kg administrert én gang hver fjerde uke

^a Bortezomib og deksametason administreres i de første 8 syklusene.

Hvis en planlagt dose med Blenrep ikke blir gitt på grunn av andre årsaker enn bivirkninger, anbefales det at Blenrep gjenopptas ved starten av neste planlagte behandlingssyklus.

Hvis en planlagt dose av Blenrep ikke blir gitt pga. bivirkninger, anbefales det at Blenrep gjenopptas ved starten av neste planlagte behandlingssyklus etter at bivirkningene har gått tilbake (se tabell 3).

Doseendringer

Doseendringer er nødvendig for nesten alle pasienter for å håndtere sikkerhet og tolerabilitet. Dosereduksjonsnivåer for Blenrep er gitt i tabell 2. Anbefalte endringer for å håndtere bivirkninger er gitt i tabell 3.

Tabell 2: Dosereduksjonsplan for Blenrep

	Kombinasjon med bortezomib og deksametason	Kombinasjon med pomalidomid og deksametason
Anbefalt startdoseplan	2,5 mg/kg hver tredje uke	2,5 mg/kg én gang i syklus 1, deretter 1,9 mg/kg hver fjerde uke fra og med syklus 2
Redusert dosenivå 1	1,9 mg/kg hver tredje uke	1,9 mg/kg hver åttende uke
Redusert dosenivå 2	IR ^a	1,4 mg/kg hver åttende uke

IR = ikke relevant.

^a Det er ikke noe redusert dosenivå 2.

Okulære bivirkninger

Okulære hendelser ble gradert basert på funn ved oftalmologiske undersøkelser som inkluderer kombinasjonen av funn ved hornhinneundersøkelse og beste korrigerte syn (BCVA). Funnene ved pasientens oftalmologiske undersøkelser bør gjennomgås av behandlende lege før dosen av Blenrep bestemmes.

Funn ved hornhinneundersøkelsen kan være ledsaget av endringer i BCVA, men trenger ikke være det. Alvorlighetsgraden av en okulær bivirkning defineres av det mest alvorlig berørte øyet, da begge øynene ikke nødvendigvis påvirkes i samme grad. Ved evaluering av doseforsinkelser og dosereduksjoner er det viktig at legene ikke bare vurderer funn ved hornhinneundersøkelser, men også endringer i synsskarphet og rapporterte symptomer.

Dosen skal ikke økes på nytt etter en dosereduksjon grunnet okulære bivirkninger. Ny økning av dose grunnet ikke-okulære bivirkninger skal være basert på klinisk vurdering, hvis relevant.

Tabell 3: Anbefalte doseendringer grunnet bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad^a	Anbefalte doseendringer
Okulære bivirkninger ^b (se pkt. 4.4)	Mild (grad 1) <i>Funn ved hornhinneundersøkelse(r)</i> Mild, overfladisk, punktformet keratopati med forverring fra baseline, med eller uten symptomer. <i>Endring i BCVA</i> Nedgang fra baseline på én linje på snellen-ekvivalent synstest.	Behandlingen skal fortsettes med nåværende dose.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Anbefalte doseendringer
	Moderat (grad 2) <i>Funn ved hornhinneundersøkelse(r)</i> Moderat, overfladisk, punktformet keratopati, flekkvise mikrocystelignende avleiringer, perifer subepitelial uklarhet eller en ny perifer stromal opasitet. <i>Endring i BCVA</i> Nedgang fra baseline på to linjer på snellen-ekvivalent synstest (ikke dårligere enn 20/200). Eller Alvorlig (grad 3) <i>Funn ved hornhinneundersøkelse(r)</i> Alvorlig, overfladisk, punktformet keratopati, diffuse mikrocystelignende avleiringer som omfatter midtre hornhinne, sentral subepitelial uklarhet eller en ny sentral stromal opasitet. <i>Endring i BCVA</i> Nedgang fra baseline på minst tre linjer på snellen-ekvivalent synstest (ikke dårligere enn 20/200).	Hold tilbake behandling til forbedring i både funn ved hornhinneundersøkelse og BCVA til mild alvorlighetsgrad eller bedre. Gjenoppta behandlingen med redusert dosenivå 1 i henhold til tabell 2. Dersom toksisitet blir påvist før doseringssyklus 2 for BPd skal Blenrep-dosen reduseres til 1,9 mg/kg hver fjerde uke i syklus 2 og alle påfølgende sykluser.
	Korneal epiteldefekt som hornhinnesår eller endring av BCVA dårligere enn 20/200 (grad 4) <i>Funn ved hornhinneundersøkelse(r)</i> Korneal epiteldefekt som hornhinnesår.^b <i>Endring i BCVA</i> Nedgang til synsskarphet dårligere enn 20/200.	Hold tilbake til forbedring i både funn ved hornhinneundersøkelse og BCVA til mild alvorlighetsgrad eller bedre. Gjenoppta behandlingen med redusert dosenivå 1 for BVd og redusert dosenivå 2 for BPd i henhold til tabell 2, dersom det er aktuelt. For symptomer som forverres og ikke responderer på egnet behandling, skal permanent seponering vurderes.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Anbefalte doseendringer
Trombocytopeni ^c (se pkt. 4.4)	Grad 3	Uten blødning: - For pasienter på 2,5 mg/kg skal Blenrep reduseres til 1,9 mg/kg. For BVD kan det vurderes å gå tilbake til forrige dosenivå, dersom det er aktuelt når trombocytopenien er forbedret til grad 2 eller bedre. - For pasienter på 1,9 mg/kg eller lavere skal det fortsettes med samme dose. Med blødning: - Hold tilbake Blenrep til grad 2 eller bedre oppnås. For pasienter som tidligere har fått 2,5 mg/kg skal Blenrep gjenopptas med 1,9 mg/kg dosering. For pasienter på 1,9 mg/kg eller lavere skal samme dose gjenopptas. Vurder ytterligere støttende behandling (f.eks. transfusjon), som klinisk indisert og i henhold til lokal praksis.
	Grad 4	Hold tilbake dosen. Vurder å starte på nytt ved forbedring til grad 3 eller bedre, og bare hvis det ikke er noen aktiv blødning når behandlingen gjenopptas. For pasienter som tidligere har fått 2,5 mg/kg skal Blenrep gjenopptas med 1,9 mg/kg dosering. For pasienter på 1,9 mg/kg eller lavere skal samme dose gjenopptas.
Infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4)	Grad 2	Avbryt infusjonen og gi støttende behandling. Når symptomene forbedres til grad 1 eller bedre kan infusjonen gjenopptas med minst 50 % redusert infusjonshastighet, og premedisinering kan vurderes.
	Grad 3	Avbryt infusjonen og gi støttende behandling. Når reaksjonene er gått over, gjenopptas doseringen med lavere infusjonshastighet. Vurder premedisinering ved fremtidig infusjon.
	Grad 4	Seponer Blenrep permanent. Ved anafylaktisk eller livstruende infusjonsreaksjon skal infusjonen avbrytes permanent og egnet akuttbehandling gis.
Pneumonitt (se pkt. 4.8)	Grad $\geq$ 3	Seponer Blenrep permanent.
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3	Hold tilbake Blenrep til grad 1 eller bedre oppnås. For pasienter som tidligere har fått 2,5 mg/kg skal Blenrep gjenopptas med 1,9 mg/kg dosering. For pasienter på 1,9 mg/kg eller lavere skal samme dose gjenopptas.
	Grad 4	Vurder permanent seponering av Blenrep. Hvis behandlingen fortsetter, skal Blenrep holdes tilbake til forbedring til grad 1 eller bedre. For pasienter som tidligere har fått 2,5 mg/kg skal Blenrep gjenopptas med 1,9 mg/kg dosering. For

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Anbefalte doseendringer
		pasienter på 1,9 mg/kg eller lavere skal samme dose gjenopptas.

BCVA = beste korrigerte synsskarphet; BPd = Blenrep med pomalidomid og deksametason;

BVd = Blenrep med bortezomib og deksametason.

- ^a Ikke-okulære bivirkninger ble gradert i henhold til de felles terminologikriteriene for bivirkninger (CTCAE) fra National Cancer Institute.
- ^b En hornhinne-defekt kan føre til hornhinnesar. Disse bør behandles umiddelbart og som klinisk indisert av en øyelege. Hornhinnesar betyr per definisjon en epiteldefekt med underliggende stromal infiltrasjon.
- ^c Hvis trombocytopeni anses som sykdomsrelatert, ikke er ledsaget av blødning og forbedres med transfusjon til $> 25 \times 10^9/l$ blodplater, kan det vurderes å fortsette behandlingen med gjeldende dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales for pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild (eGFR 60–89 ml/min), moderat (eGFR 30–59 ml/min), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min som ikke krever dialyse) eller nyresykdom i sluttstadiet (eGFR < 15 ml/min som krever dialyse) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (total bilirubin større enn øvre grense for normal [ULN] til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ og eventuell aspartattransaminase [ASAT] eller total bilirubin $\leq \text{ULN}$ med ASAT $> \text{ULN}$). Det er begrensede data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin større enn $1,5 \times \text{ULN}$ til $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ og et hvilket som helst ASAT-nivå) eller hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin større enn $> 3,0 \times \text{ULN}$ og et hvilket som helst ASAT-nivå) som kan støtte en doseanbefaling. Blenrep skal bare brukes hos disse pasientene hvis den potensielle nytten oppveier eventuell potensiell risiko (se pkt. 5.2).

Kroppsvekt

Blenrep doseres basert på faktisk kroppsvekt ved baseline og har blitt studert hos pasienter med kroppsvekt 37 til 170 kg (se pkt. 5.2). For endringer i kroppsvekt $> 10\%$ under behandling skal dosen beregnes på nytt basert på den faktiske kroppsvekten på doseringstidspunktet.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Blenrep i den pediatriske populasjonen til behandling av residiverende eller refraktær myelomatose.

Administrasjonsmåte

Blenrep er kun til intravenøs infusjon og administreres med en intravenøs infusjonspumpe ved hjelp av et infusjonssett fremstilt av polyvinylklorid eller polyolefin over ca. 30 minutter. Ved en infusjonsrelatert reaksjon (IRR) kan administrasjonstiden forlenges utover 30 minutter, forutsatt at den totale brukstiden, inkludert både klargjøring og administrasjon av dosen, ikke overstiger den tillatte varigheten på 6 timer.

Blenrep skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolusinjeksjon.

Blenrep må fortynnes før administrasjon.

Det er ikke nødvendig å filtrere den fortynnede oppløsningen. Hvis den fortynnede oppløsningen likevel filtreres, anbefales et polyetersulfonbasert (PES) filter på 0,2 µm eller 0,22 µm.

For instruksjoner om fortynning, forholdsregler før rekonstitusjon eller administrasjon av legemidlet, håndtering og destruksjon av hetteglassene, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (f.eks. tåkesyn, tørre øyne, øyeirritasjon og fotofobi) er rapportert ved bruk av Blenrep. De hyppigst rapporterte funnene ved hornhinneundersøkelse inkluderer overfladisk punktformet keratopati, mikrocystelignende epitelforandringer og uklarhet, med eller uten endringer i synsskarphet eller symptomer. Klinisk relevante endringer i synsskarphet kan være forbundet med forbigående vanskelighet med å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.7 og 4.8). Pasientene skal rådes til midlertidig å unngå aktiviteter som å kjøre bil eller bruke maskiner dersom synssymptomer oppstår (se pkt. 4.7) og å rapportere eventuelle endringer i synet umiddelbart. Regelmessig oftalmologisk undersøkelse anbefales.

Leger bør også oppfordre pasientene til å informere dem om eventuelle okulære symptomer. Oftalmologiske undersøkelser, inkludert synsprøve og undersøkelse med spaltelampe, skal utføres før hver av de fire første dosene med Blenrep og under behandling som klinisk indisert.

Pasientene skal rådes til å bruke kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel minst fire ganger daglig under behandling. Pasientene skal unngå å bruke kontaktlinser frem til behandlingen er avsluttet. Bandasjelinser kan brukes under tilsyn av øyelege.

Pasienter med funn ved hornhinneundersøkelse (keratopatier som overfladisk punktformet keratopati eller mikrocystelignende avleiringer) med eller uten endringer i synsskarphet kan trenge en doseendring (forsinkelse og/eller reduksjon) eller seponering av behandling basert på alvorlighetsgraden av resultatene (se tabell 3).

Det er rapportert tilfeller med endringer i subbasal nervepleksus i hornhinnen (f.eks. nervefiberfragmentering og tap av nervefibre) som resulterer i hypoestesi i hornhinnen og tilfeller av hornhinnesår (ulcerøs og infeksiøs keratitt) (se pkt. 4.8). Disse bør behandles umiddelbart og som klinisk indisert av en øyelege. Behandling med Blenrep bør avbrytes inntil hornhinnesåret har grodd (se tabell 3).

Trombocytopeni

Det er rapportert trombocytopeni hendelser (trombocytopeni og redusert blodplatetall) ved bruk av Blenrep. Trombocytopeni kan føre til alvorlige blødningshendelser, inkludert gastrointestinal og intrakraniell blødning (se pkt. 4.8).

Full blodcellestatus (CBC) med differensialtelling, inkludert blodplateantall bør overvåkes ofte under hele behandlingen. Pasienter som opplever trombocytopeni av grad 3 eller 4, eller som får samtidig antikoagulantbehandling, kan trenge hyppigere overvåking og kan behandles med doseforsinkelse

eller dosereduksjon (se tabell 3). Støttende behandling (f.eks. blodplatetransfusjon) kan gis i henhold til standard medisinsk praksis.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Det er rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR-er) ved bruk av Blenrep. De fleste IRR-er var av grad 1 eller 2 og ble løst samme dag (se pkt. 4.8). Dersom en infusjonsrelatert reaksjon av grad 2 eller høyere oppstår under administrasjon, skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad. Gi egnet medisinsk behandling og gjenoppta infusjonen med lavere hastighet, hvis pasientens tilstand er stabil. Hvis en IRR av grad 2 eller høyere inntreffer, skal premedisinering for påfølgende infusjoner vurderes (se tabell 3).

Pneumonitt

Det har vært observert tilfeller av pneumonitt, inkludert fatale hendelser, med Blenrep. Evaluering av pasienter med nye eller forverrede uforklarlige lungesyntomer (f.eks. hoste, dyspné) må utføres for å utelukke mulig pneumonitt. Ved mistenkt eller bekreftet pneumonitt av grad 3 eller høyere anbefales det at Blenrep seponeres og passende behandling igangsettes.

Reaktivering av hepatitt B-virus

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler rettet mot B-celler, inkludert Blenrep, og kan i noen tilfeller resultere i fulminant hepatitt, leversvikt og død. Pasienter med tegn på positiv HBV-serologi må overvåkes for kliniske og laboratoriemessige tegn på HBV-reaktivering i henhold til kliniske retningslinjer. Hos pasienter som utvikler reaktivering av HBV mens de er på Blenrep, må behandling med Blenrep holdes tilbake, og pasienter må behandles i henhold til kliniske retningslinjer.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80 (E 433), som kan forårsake allergiske reaksjoner. Hvert hetteglass på 70 mg inneholder 0,28 mg polysorbat 80 (E 433) i 1,4 ml opptrekkbar rekonstituert oppløsning, og hvert hetteglass på 100 mg inneholder 0,4 mg polysorbat 80 (E 433) i 2 ml opptrekkbar rekonstituert oppløsning.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på tilgjengelige *in vitro* og kliniske data er det en lav risiko for farmakokinetiske eller farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner for belantamabmafodotin. Kliniske farmakokinetiske vurderinger av belantamabmafodotin i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid, pomalidomid og/eller deksametason indikerte ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon mellom belantamabmafodotin og disse småmolekylære legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner

Graviditetsstatus for fertile kvinner skal verifiseres før behandling med Blenrep. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med Blenrep og i minst fire måneder etter den siste dosen.

Menn

Menn med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Blenrep og i minst seks måneder etter den siste dosen.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av belantamabmafodotin hos gravide kvinner. Basert på virkningsmekanismen til den cytotoksiske komponenten monometyl-auristatin F (MMAF) kan belantamabmafodotin forårsake fosterskade hvis det gis til en gravid kvinne (se pkt. 5.3). Humane immunglobuliner (IgG) er kjent for å krysse placentabarrieren, og siden belantamabmafodotin er et IgG, kan derfor belantamabmafodotin overføres fra moren til fosteret under utvikling.

Blenrep er ikke anbefalt under graviditet med mindre nytten for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Hvis en gravid kvinne trenger behandling, må hun få klar beskjed om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om belantamabmafodotin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Immunglobulin G (IgG) er til stede i human morsmelk i små mengder. Siden belantamabmafodotin er et humanisert IgG monoklonalt antistoff, og basert på virkningsmekanismen, kan det potensielt forårsake alvorlige bivirkninger hos nyfødte eller spedbarn som ammes av mødre som behandles.

Blenrep skal ikke brukes ved amming, og amming skal unngås i minst tre måneder etter den siste dosen av Blenrep.

Fertilitet

Basert på funn fra dyrestudier, og virkningsmekanismen, kan belantamabmafodotin nedsette fertiliteten hos reproduktive kvinner og menn (se pkt. 5.3).

Derfor kan leger gi kvinner i fertil alder og menn som behandles med Blenrep, og som ønsker barn i fremtiden, råd om muligheten for bevaring av egg og sæd.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Blenrep har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter må rådes til å utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner mens de får Blenrep, da det kan påvirke pasientens syn og evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, på grunn av innvirkning på synsskarphet og andre okulære bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (uansett grad) var funn ved hornhinneundersøkelse (inkludert keratopati) (84 %), nedsatt synsskarphet (81 %), trombocytopeni (62 %), tåkesyn (52 %), tørre øyne (36 %), følelse av fremmedlegeme i øynene (32 %), fotofobi (30 %), øyeirritasjon (28 %), nøytropeni (27 %), anemi (23 %), diaré (23 %), nevropatier (23 %) og øyesmerte (21 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene (uansett grad) var pneumoni (9 %), pyreksi (4 %), Covid-19 (3 %), Covid-19 pneumoni (3 %) og trombocytopeni (2 %).

Andelen av studiepasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger var 24 %. Den vanligste bivirkningen som førte til seponering av behandlingen var okulære hendelser (7 %).

Frekvensen av dosereduksjon på grunn av bivirkninger var 63 %. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon, var okulære hendelser (39 %), trombocytopeni (12 %), redusert blodplatetall (6 %), søvnløshet (5 %), perifer sensorisk nevropati (5 %), perifer nevropati (5 %), nøytropeni (4 %), fatigue (3 %) og redusert nøytrofiltall (2 %).

Frekvensen av doseforsinkelse på grunn av bivirkninger var 83 %. De vanligste bivirkningene som førte til doseforsinkelse, var okulære hendelser (67 %), trombocytopeni (16 %), Covid-19 (11 %), redusert blodplatetall (8 %), nøytropeni (8 %), infeksjon i øvre luftveier (7 %), pneumoni (7 %), diaré (4 %), pyreksi (4 %), redusert nøytrofiltall (4 %), perifer sensorisk nevropati (4 %), bronkitt (3 %), Covid-19 pneumoni (3 %), grå stær (3 %), perifer nevropati (3 %) og økt alaninaminotransferase (3 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvensene er basert på bivirkninger av alle årsaker, hos pasienter som hadde myelomatose og ble eksponert for belantamabmafodotin, der en grundig evaluering tyder på at en årsakssammenheng mellom legemidlet og bivirkningen i det minste er en rimelig mulighet.

Sikkerheten til belantamabmafodotin har blitt evaluert hos flere enn 7500 pasienter med myelomatose, inkludert 516 pasienter som fikk belantamabmafodotin i trippeltkombinasjoner i DREAMM-6 (en fase 1/2, åpen, eksplorativ dosestudie), DREAMM-7 og DREAMM-8 studiene, 312 pasienter som fikk belantamabmafodotin som monoterapi i DREAMM-2 og DREAMM-3 studiene, og pasienter fra etter markedsføring.

Bivirkninger er oppført i tabell 4 etter organklasser og frekvens.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Tabell 4: Bivirkninger hos pasienter med myelomatose behandlet med belantamabmafodotin i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser (SOC)	Bivirkning	Frekvens	Insidens (%)	
			Alle grader	Grad 3–4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Covid-19	Svært vanlige	18	3
	Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige	15	< 1
	Pneumoni	Svært vanlige	13	7
	Urinveisinfeksjon	Vanlige	9	2
	Bronkitt	Vanlige	5	< 1
	Covid-19 pneumoni	Vanlige	3	2
	Reaktivering av hepatitt B	Mindre vanlige	< 1	< 1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ^a	Svært vanlige	62	47
	Nøytropeni ^b	Svært vanlige	27	22
	Anemi	Svært vanlige	23	12
	Lymfopeni ^c	Svært vanlige	10	7
	Leukopeni ^d	Vanlige	9	4

Organklasser (SOC)	Bivirkning	Frekvens	Insidens (%)	
			Alle grader	Grad 3–4
	Febril nøytropeni	Vanlige	1	1
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypogammaglobulinemi	Vanlige	2	< 1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Vanlige	8	< 1
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Svært vanlige	13	1
Nevrologiske sykdommer	Nevropatier ^e	Svært vanlige	23	2
Øyesykdommer	Funn ved hornhinneundersøkelse (inkludert keratopati) ^{f,g}	Svært vanlige	84	62
	Nedsatt synsskarphet ^f	Svært vanlige	81	50
	Uklart syn	Svært vanlige	52	13
	Tørre øyne	Svært vanlige	36	5
	Følelse av fremmedlegeme i øynene	Svært vanlige	32	2
	Fotofobi	Svært vanlige	30	1
	Øyeirritasjon	Svært vanlige	28	3
	Øyesmerter	Svært vanlige	21	< 1
	Grå stær	Svært vanlige	13	4
	Nedsatt syn	Vanlige	8	5
	Økt tåreflom	Vanlige	5	< 1
	Diplopi	Vanlige	3	< 1
	Øyepruritus	Vanlige	2	< 1
	Okulært ubehag	Vanlige	1	< 1
	Hornhinnesår ^h	Vanlige	1	< 1
	Korneal hypoestesi	Ikke kjent	-	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Svært vanlige	11	< 1
	Dyspné	Vanlige	9	1
	Pneumonitt	Mindre vanlige	< 1	< 1
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	23	2
	Kvalme	Svært vanlige	17	< 1
	Forstoppelse	Svært vanlige	15	< 1
	Oppkast	Vanlige	7	< 1
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase	Svært vanlige	15	2
	Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige	13	3
	Økt gammaglutamyltransferase	Svært vanlige	11	5
	Porto-sinusoidal karsykdom	Mindre vanlige	<1	<1
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige	4	<1
Sykdommer i	Artralgi	Svært vanlige	11	< 1

Organklasser (SOC)	Bivirkning	Frekvens	Insidens (%)	
			Alle grader	Grad 3–4
muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Svært vanlige	11	1
	Økt kreatininfosfokinase	Vanlige	3	1
Sykdommer i nyre og urinveier	Albuminuri ^j	Vanlige	3	<1
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige	19	3
	Pyreksi	Svært vanlige	18	<1
	Asteni	Vanlige	6	1
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner ^k	Svært vanlige	11	< 1

^a Omfatter trombocytopeni og redusert blodplattetall.

^b Omfatter nøytropeni og redusert nøytrofiltall.

^c Omfatter lymfopeni og redusert lymfocytall.

^d Omfatter leukopeni og redusert antall hvite blodceller.

^e Omfatter perifer sensorisk nevropati, perifer nevropati, nevralgi, polynevropati, perifer motorisk nevropati, sensorisk tap, perifer sensorimotorisk nevropati.

^f Basert på funn ved oftalmologisk undersøkelse.

^g Omfatter overfladisk punktformet keratopati, mikrocystelignende epitelforandringer, stiplet virvelfargingsmønster, subepitelial uklarhet, korneale epiteldefekter og stromal opasitet med eller uten endringer i synsskarphet.

^h Omfatter infeksiøs keratitt og ulcerøs keratitt.

ⁱ Tegn eller symptomer kan omfatte unormale leverfunksjonstester, portal hypertensjon, varicer og ascites.

^j Omfatter albuminuri, forekomst av urinalbumin, økt urinalbumin/kreatinin-forhold og mikroalbuminuri.

^k Omfatter bivirkninger som anses å være relatert til infusjon. Infusjonsreaksjoner kan omfatte, men er ikke begrenset til, pyreksi, frysninger, diaré, kvalme, asteni, hypertensjon, letargi og takykardi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Okulære bivirkninger

På tvers av samlede datasett fra 3 studier av belantamabmafodotin i kombinasjon med andre behandlinger (n = 516), DREAMM-6 (en fase I/II, åpen, eksplorativ dosestudie), DREAMM-7 og DREAMM-8, ble okulære hendelser rapportert som inkluderte funn fra øyeundersøkelser og okulære bivirkninger.

De vanligste (> 25 %) var redusert synsskarphet (90 %), funn på hornhinne basert på oftalmologisk undersøkelse (89 %), tåkesyn (62 %), tørre øyne (44 %), følelse av fremmedlegeme i øynene (40 %), fotofobi (37 %), øyeirritasjon (35 %) og øyesmerter (27 %).

Funn på hornhinne (keratopati som overfladisk, punktformet keratopati og mikrocystelignende avleiringer) basert på resultater fra oftalmologiske undersøkelser, ble rapportert som grad 1 hos 5 % av pasientene, grad 2 hos 14 %, grad 3 hos 59 % og grad 4 hos 12 %. Tilfeller av hornhinnesår (ulcerøs og infeksiøs keratitt) har vært rapportert hos < 1 % av pasientene (n = 5). Det ble rapportert minst ett funn på hornhinne eller en BCVA-relatert hendelse (grad ≥ 2) hos 86 % av pasientene.

Tabell 5 inneholder et sammendrag fra et samlet datasett for nedsatt syn og funn fra hornhinneundersøkelser, hos pasienter med normal baseline (snellen-ekvivalent synsskarphet 20/25 eller bedre på minst ett øye) fra belantamabmafodotin i kombinasjon med andre behandlinger.

Tabell 5: Median varighet og reversering av de første okulære hendelsene i kliniske studier (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n= 516)

	Bilateral reduksjon i BCVA		Funn ved hornhinneundersøkelse (hendelser av grad 2+)
	20/50 eller verre	20/200 eller verre	
Pasienter med hendelse, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Median tid til første fremtreden (dager)	85	99	43
Forbedring av første hendelse ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	IR
Reversering av første hendelse ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Median tid til reversering av første hendelse, dager (intervall)	57 (8, 908)	86,5 (22, 194)	106 (8, 802)
Pågående første hendelse ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
I behandling og pågående oppfølging, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Seponert behandling og pågående oppfølging, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Seponert behandling og oppfølging avsluttet, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

IR = ikke relevant.

^a Forbedring ble definert som ikke lenger 20/50 eller 20/200 eller verre på minst ett øye.

^b På tidspunkt for data-cut-off (DREAMM-6: 28. feb. 2023; DREAMM-7: 2. okt. 2023; DREAMM-8: 29. jan. 2024).

^c Reversering av BCVA ble definert som 20/25 eller bedre i minst ett øye.

^d Reversering av funn på hornhinne ble definert som grad 1 eller bedre basert på funn ved oftalmologisk undersøkelse.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (n = 516) var insidensen av IRR-er 6 %. Nesten alle IRR-er ble rapportert som grad 1 (2 %) og grad 2 (4 %), mens < 1 % fikk IRR-er av grad 3. Én pasient avbrøt behandlingen på grunn av IRR-er. Insidensen av IRR-er var 4 % under den første infusjonen, < 1 % under den andre infusjonen og 2 % under de påfølgende infusjonene. IRR-er ble behandlet med dosereduksjoner hos 3 % av pasientene med en hendelse og 41 % med doseforsinkelser, mens 50 % krevde ytterligere premedisinering.

Trombocytopeni

I DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (n = 516) forekom trombocytopeni hendelser (trombocytopeni og redusert blodplattetall) hos 74 % av pasientene. Grad 2 trombocytopeni hendelser forekom hos 10 % av pasientene, grad 3 hos 26 % og grad 4 hos 33 %. Klinisk signifikant blødning (≥ grad 2) forekom hos 5 % av pasientene med samtidig lavt blodplatenivå (grad 3 til 4). Disse klinisk signifikante blødningshendelsene omfattet: trombocytopeni, redusert blodplattetall, epistaksis, urinveisblødning, hemoroideblødning, gastrointestinal blødning, munnblødning, hjerneblødning og hematuri, og var av grad 2 hos < 1 %, grad 3 hos 2 %, grad 4 hos 3 % og grad 5 hos < 1 % av pasientene. Median tid til debut for den første forekomsten av trombocytopeni var 8 dager (intervall: 1, 659). Median varighet av den første forekomsten av trombocytopeni var 15 dager (intervall: 1, 361). Trombocytopeni ble behandlet med dosereduksjon hos 35 % av pasientene med en hendelse og med doseforsinkelse hos 44 %, mens 2 % krevde permanent seponering.

Infeksjoner

I DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (n = 516) ble Covid-19 rapportert hos 23 % av pasientene med 4 % av grad 3 og < 1 % av grad 4. Et dødelig utfall forekom hos < 1 % av pasientene, 16 % hadde en hendelse som førte til doseforsinkelse, mens < 1 % krevde permanent seponering.

I DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (n = 516) ble lungebetennelse rapportert hos 18 % av pasientene med 9 % av grad 3 og < 1 % av grad 4. Av hendelser med lungebetennelse som oppstod, hadde 2 % et dødelig utfall, < 1 % førte til dosereduksjon, 11 % førte til doseforsinkelse og 2 % krevde permanent seponering.

I DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (n = 516) ble Covid-19 lungebetennelse rapportert hos 5 % av pasientene, med 3 % av grad 3 og < 1 % av grad 4. Et dødelig utfall forekom hos 1 % av pasientene, 4 % hadde en hendelse som førte til doseforsinkelse, mens < 1 % krevde permanent seponering.

Eldre

I DREAMM-6, DREAMM-7 og DREAMM-8 (n = 516) var 226 pasienter under 65 år, 211 pasienter var mellom 65 og 75 år, og 79 pasienter var 75 år eller eldre. Alvorlige bivirkninger forekom hos 45 % av pasientene under 65 år, sammenlignet med 60 % hos de i alderen 65 til under 75 år og 56 % hos de som var 75 år eller eldre. Den vanligste alvorlige bivirkningen var lungebetennelse hos 9 % av pasientene under 65 år, 17 % i aldersgruppen 65 til 75 år og 9 % i gruppen 75 år eller eldre.

Okulære hendelser (grad 3 eller 4) forekom hos 76 % av pasientene under 65 år, sammenlignet med 79 % hos dem i alderen 65 til under 75 år og 71 % hos dem som var 75 år eller eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent spesifikk motgift mot belantamabmafodotin ved overdosering. Ved mistanke om overdosering må pasientene overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig støttende behandling skal iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX15.

Virkningsmekanisme

Belantamabmafodotin er et humanisert monoklonalt IgG1-kappaantistoff konjugert med et cytotoksisk middel, mcMMAF. Belantamabmafodotin binder seg til celleoverflate-BCMA og blir raskt internalisert. Inne i tumorcellen frigjøres det cytotoksiske middelet (cys-mcMMAF) og forstyrrer nettverket av mikrotubuli, noe som fører til stans i cellesyklus og apoptose. Antistoffet stimulerer også rekruttering og aktivering av immuneffektorceller og dreper tumorceller ved antistoffavhengig

cellulær cytotoksitet og fagocytose. Apoptosen som induseres av belantamabmafodotin, følges av markører for immunogenisk celledød, som kan bidra til en adaptiv immunrespons mot tumorceller.

Farmakodynamiske effekter

Hjerteelektrofysiologi

Belantamabmafodotin eller cys-mcMMAF hadde ingen betydningsfull QTc-forlengelse (> 10 ms) ved doser på opptil 3,4 mg/kg én gang hver tredje uke.

Immunogenisitet

Anti-legemiddel-antistoffer (ADA) ble sjelden påvist. Det ble ikke observert tegn på ADA-påvirkning på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet.

Klinisk effekt og sikkerhet

DREAMM-7: belantamabmafodotin i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Effekten og sikkerheten til belantamabmafodotin i kombinasjon med bortezomib og deksametason (BVd) ble undersøkt i en multisenter, randomisert (1:1), åpen fase 3-studie for pasienter som hadde myelomatose (MM) og hadde fått tilbakefall etter behandling med minst én tidligere behandlingslinje.

I BVd-armen (N = 243) fikk pasientene belantamabmafodotin 2,5 mg/kg ved intravenøs infusjon hver tredje uke på dag 1 i hver syklus; bortezomib 1,3 mg/m² (subkutant) på dag 1, 4, 8 og 11 av syklus 1 til 8 (21-dagers sykluser); og deksametason 20 mg (intravenøs infusjon eller oralt) på samme dag og dagen etter behandling med bortezomib. I daratumumab, bortezomib og deksametason (DVD) arm (N = 251) fikk pasientene daratumumab 16 mg/kg (i.v.) i 21-dagers sykluser: hver uke for syklus 1 til 3 og hver tredje uke for syklus 4 til 8. Deksametason- og bortezomib-doseringsplanen var lik i begge armer. Behandlingen fortsatte i begge armer til sykdomsprogresjon, død, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykke eller studieslutt. Pasientene ble stratifisert etter Revised International Staging System (R-ISS), tidligere eksponering for bortezomib og antall tidligere behandlingslinjer.

De viktigste inklusjonskriteriene for studien var en bekreftet diagnose av MM definert av kriteriene fra International Myeloma Working Group (IMWG), tidligere behandling med minst én tidligere MM-behandlingslinje og dokumentert sykdomsprogresjon under eller etter siste behandling.

Pasientene ble ekskludert hvis de var intolerante overfor bortezomib, refraktære mot bortezomib to ganger ukentlig, hadde tidligere fått BCMA-måltrettet behandling, hadde pågående ≥ grad 2 perifer nevropati eller nevropatiske smerter, eller hadde nåværende korneaepitelsykdom bortsett fra mild punktformet keratopati.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert av en blindet uavhengig gjennomgangskomiteé (IRC) basert på IMWG-kriteriene for MM.

Totalt 494 pasienter ble evaluert for effekt i DREAMM-7. Demografi og egenskaper ved baseline var like i begge armer, inkludert: median alder: 65 år (36 % i alderen 65–74 år og 14 % i alderen 75 år eller eldre); 55 % menn, 45 % kvinner; 83 % hvite, 12 % asiater, 4 % svarte, < 1 % blandet etnisitet; R-ISS stadium ved screening I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % høy cytogenetisk risiko, median 1 tidligere behandlingslinje; 8 % med ekstramedullær sykdom (EMD) til stede; og av de som mottok behandling (N = 488), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 (48 %), 1 (48 %) eller 2 (4 %). I BVd-armen fikk 90 % av pasientene tidligere behandling med proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 81 % av pasientene fikk tidligere behandling med immunmodulerende behandling (lenalidomid, thalidomid, pomalidomid), og 67 % av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Det var 9 % av pasientene som var refraktære mot behandling med proteasomhemmere, og 39 % av pasientene var refraktære mot immunmodulerende behandling. I DVD-armen fikk 86 % av pasientene tidligere behandling med proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 86 % av pasientene fikk tidligere behandling med immunmodulerende behandling (lenalidomid, thalidomid, pomalidomid), og 69 % av

pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Ti prosent av pasientene var refraktære mot proteasomhemmere, og 41 % av pasientene var refraktære mot immunmodulerende behandling.

Pasienter behandlet med belantamabmafodotin i kombinasjon med bortezomib og deksametason hadde en statistisk signifikant forbedring i PFS, total overlevelse (OS) og minimal restsykdom (MRD)-negativitetsrate sammenlignet med daratumumab, bortezomib og deksametason. Effekresultater på tidspunktet for den første interimanalysen (data-cut-off 2. oktober 2023), bortsett fra OS der data er presentert fra data-cut-off for den andre interimanalysen (7. oktober 2024), er vist i tabell 6 og figur 1 og 2.

Tabell 6: Effekresultater fra DREAMM-7

	Belantamabmafodotin pluss bortezomib og deksametason (BVd) ^a N = 243	Daratumumab pluss bortezomib og deksametason (DVd) ^a N = 251
Primært endepunkt		
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ^b		
Antall (%) pasienter med hendelse	91 (37)	158 (63)
Median i måneder (95 % KI) ^c	36,6 (28,4, NR)	13,4 (11,1, 17,5)
Hazard ratio (95 % KI) ^d	0,41 (0,31, 0,53)	
p-verdi ^e	< 0,00001	
Sekundære endepunkter		
Total overlevelse (OS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	68 (28)	103 (41)
Median i måneder (95 % KI) ^c	NR (NR, NR)	NR (41, NR)
Hazard ratio (95 % KI) ^d	0,58 (0,43, 0,79)	
p-verdi	0,00023	
Minimal restsykdom (MRD)-negativitetsrate ^{b,f,g}		
Prosent av pasienter, (95 % KI)	24,7 (19,4, 30,6)	9,6 (6,2, 13,9)
p-verdi ^h	< 0,00001	

KI = konfidensintervall; NR = ikke nådd.

^a Effektdata er basert på intent-to-treat-populasjonen (ITT)

^b Responsen var basert på IRC i henhold til IMWG-kriteriene.

^c Etter Brookmeyer- og Crowley-metoden.

^d Basert på stratifisert Cox-regresjonsmodell.

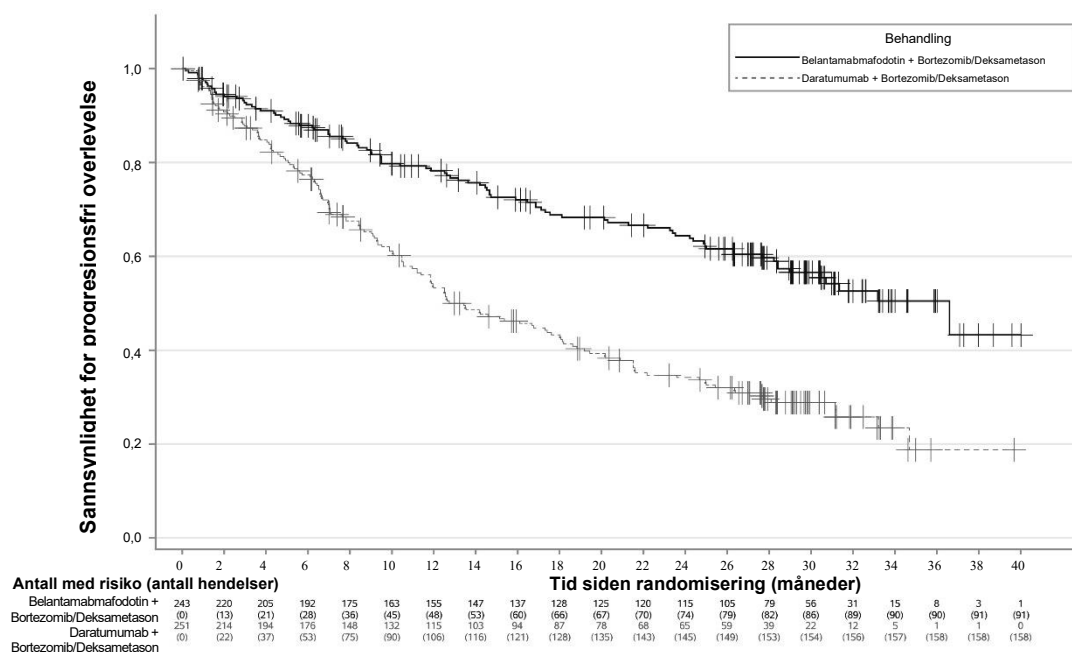
^e Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank-test.

^f For pasienter med fullstendig respons eller bedre.

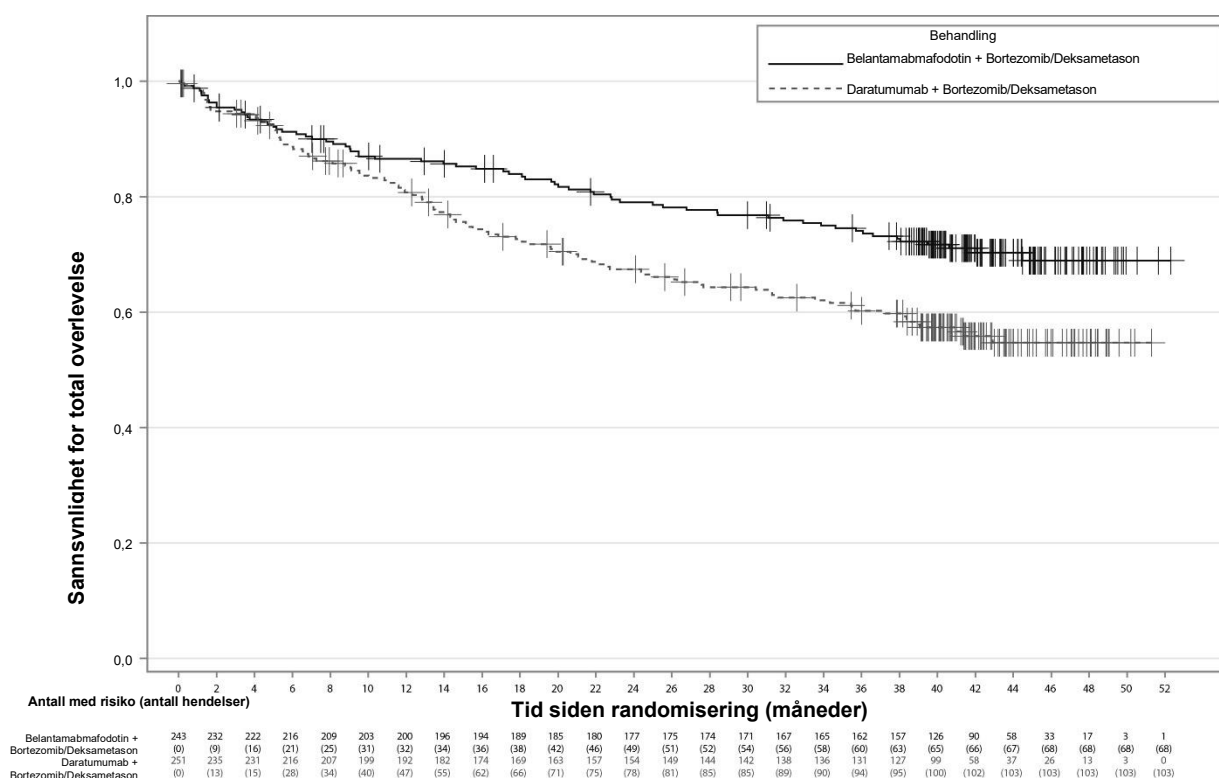
^g Vurdert etter Next Generation Sequencing (NGS) med en terskel på 10^{-5} .

^h Tosidig p-verdi basert på stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse ifølge IRC i DREAMM-7



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i DREAMM-7



DREAMM-8: belantamabmafodotin i kombinasjon med pomalidomid og deksametason

Effekten og sikkerheten til belantamabmafodotin i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (BpD) ble undersøkt i en multisenter, randomisert (1:1), åpen fase 3-studie for pasienter som hadde myelomatose (MM) og hadde fått tilbakefall etter behandling med minst én tidligere behandlingslinje, inkludert lenalidomid.

I BPd-armen (N = 155) fikk pasientene belantamabmafodotin 2,5 mg/kg med intravenøs infusjon én gang på dag 1 i syklus 1 (28-dagers syklus) etterfulgt av belantamabmafodotin 1,9 mg/kg med intravenøs infusjon hver 4. uke på dag 1 av syklus 2 og utover (28-dagers sykluser); pomalidomid 4 mg (oralt) administrert på dag 1 til 21; og deksametason 40 mg oralt på dag 1, 8, 15 og 22 i alle sykluser (28-dagers sykluser). I armen med pomalidomid, bortezomib og deksametason (PVd) (N = 147) ble pomalidomid 4 mg administrert oralt hver tredje uke på dag 1 til 14 i alle sykluser (21-dagers sykluser); bortezomib 1,3 mg/m² ble administrert subkutan på dag 1, 4, 8 og 11 i syklus 1 til 8, og på dag 1 og 8 i syklus ≥ 9 (21-dagers sykluser). Deksametason 20 mg ble administrert oralt på samme dag og dagen etter bortezomib. Dosenivået av deksametason i hver arm ble halvert hos pasienter i alderen 75 år og eldre. Behandlingen i begge armer fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekkning av samtykke, initiering av annen kreftbehandling eller avsluttet studie / død. Pasientene ble stratifisert etter antall tidligere behandlingslinjer, tidligere eksponering for bortezomib, tidligere anti-CD38-behandling og status i henhold til International Staging System (ISS).

De viktigste inklusjonsskriteriene for studien var en bekreftet diagnose av MM som definert av IMWG-kriteriene, tidligere behandling med minst én tidligere MM-behandlingslinje, inkludert lenalidomid, og dokumentert sykdomsprogresjon under eller etter siste behandling. Pasienter ble ekskludert hvis de tidligere var behandlet med eller intolerante overfor pomalidomid, hadde tidligere fått BCMA-måltrettet behandling eller hadde nåværende hornhinnesykdom, bortsett fra mild punktformet keratopati.

Det primære endepunktet var PFS som evaluert av en blindet IRC basert på IMWG-kriteriene for MM.

Totalt 302 pasienter ble evaluert for effekt i DREAMM-8. Demografi og egenskaper ved baseline var like i begge armer, inkludert: median alder: 67 år (43 % i alderen 65–74 år og 18 % i alderen 75 år eller eldre); 60 % menn, 40 % kvinner; 86 % hvite, 12 % asiater, < 1 % innfødt fra Hawaii eller annen stillehavsøy, < 1 % blandet etnisitet; ISS-stadium ved screening I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % høy cytogenetisk risiko, median 1 tidligere behandlingslinje; 10 % med EMD til stede; og av de som mottok behandling (N = 295), ECOG PS 0 (55 %), 1 (42 %) eller 2 (3 %). I BPd-armen fikk 100 % av pasientene tidligere behandling med immunomodulerende behandling (lenalidomid, thalidomid), 90 % av pasientene fikk tidligere behandling med proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 25 % av pasientene fikk tidligere anti-CD38-behandling (daratumumab, isatuksimab), og 64 % av pasientene hadde tidligere fått ASCT. Det var 82 % av pasientene som var refraktære mot behandling med immunomodulerende behandling, 26 % av pasientene var refraktære mot behandling med proteasomhemmere, og 23 % av pasientene var refraktære mot anti-CD38-behandling. I PVd-armen fikk 100 % av pasientene tidligere behandling med immunomodulerende behandling (lenalidomid, thalidomid), 93 % av pasientene fikk tidligere behandling med proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), 29 % av pasientene fikk tidligere anti-CD38-behandling (daratumumab, isatuksimab, anti-CD38) og 56 % av pasientene hadde tidligere fått ASCT. Det var 76 % av pasientene som var refraktære mot behandling med immunomodulatorer, 24 % av pasientene var refraktære mot behandling med proteasomhemmere, og 24 % av pasientene var refraktære mot anti-CD38-behandling.

Pasienter behandlet med belantamabmafodotin i kombinasjon med pomalidomid og deksametason hadde en statistisk signifikant forbedring i PFS i den totale populasjonen sammenlignet med pomalidomid, bortezomib og deksametason. Effekteresultater på tidspunktet for den første interimanalysen (data-cut-off 29. januar 2024) er presentert i tabell 7 og figur 3 og 4.

Tabell 7: Effekteresultater fra DREAMM-8

	Belantamabmafodotin pluss pomalidomid og deksametason (BPd)^a N = 155	Pomalidomid pluss bortezomib og deksametason (PVd)^a N = 147
Primært endepunkt		
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^b		

	Belantamabmafodotin pluss pomalidomid og deksametason (BPd) ^a N = 155	Pomalidomid pluss bortezomib og deksametason (PVD) ^a N = 147
Antall (%) pasienter med hendelse	62 (40)	80 (54)
Median i måneder (95 % KI) ^{c, d, e}	NR (20,6, NR)	12,7 (9,1, 18,5)
Hazard ratio (95 % KI) ^f	0,52 (0,37, 0,73)	
p-verdi ^g	< 0,001	
Sekundære endepunkter ^h		
Total overlevelse (OS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	49 (32)	56 (38)
Median i måneder (95 % KI) ^c	NR (33, NR)	NR (25,2, NR)
Hazard ratio (95 % KI) ^f	0,77 (0,53, 1,14)	
Minimal restsykdom (MRD)-negativitetsrate ^{b, i, j}		
Prosent av pasienter (95 % KI)	23.9 (17.4, 31.4)	4.8 (1.9, 9.6)

KI = konfidensintervall; NR = ikke nådd.

^a Effektdata er basert på intent-to-treat (ITT)-populasjonen.

^b Responen var basert på IRC i henhold til IMWG-kriteriene.

^c Etter Brookmeyer- og Crowley-metoden.

^d Median oppfølging på 21,8 måneder.

^e På tidspunkt for data-cut-off (29. jan. 2024).

^f Basert på stratifisert Cox-regresjonsmodell.

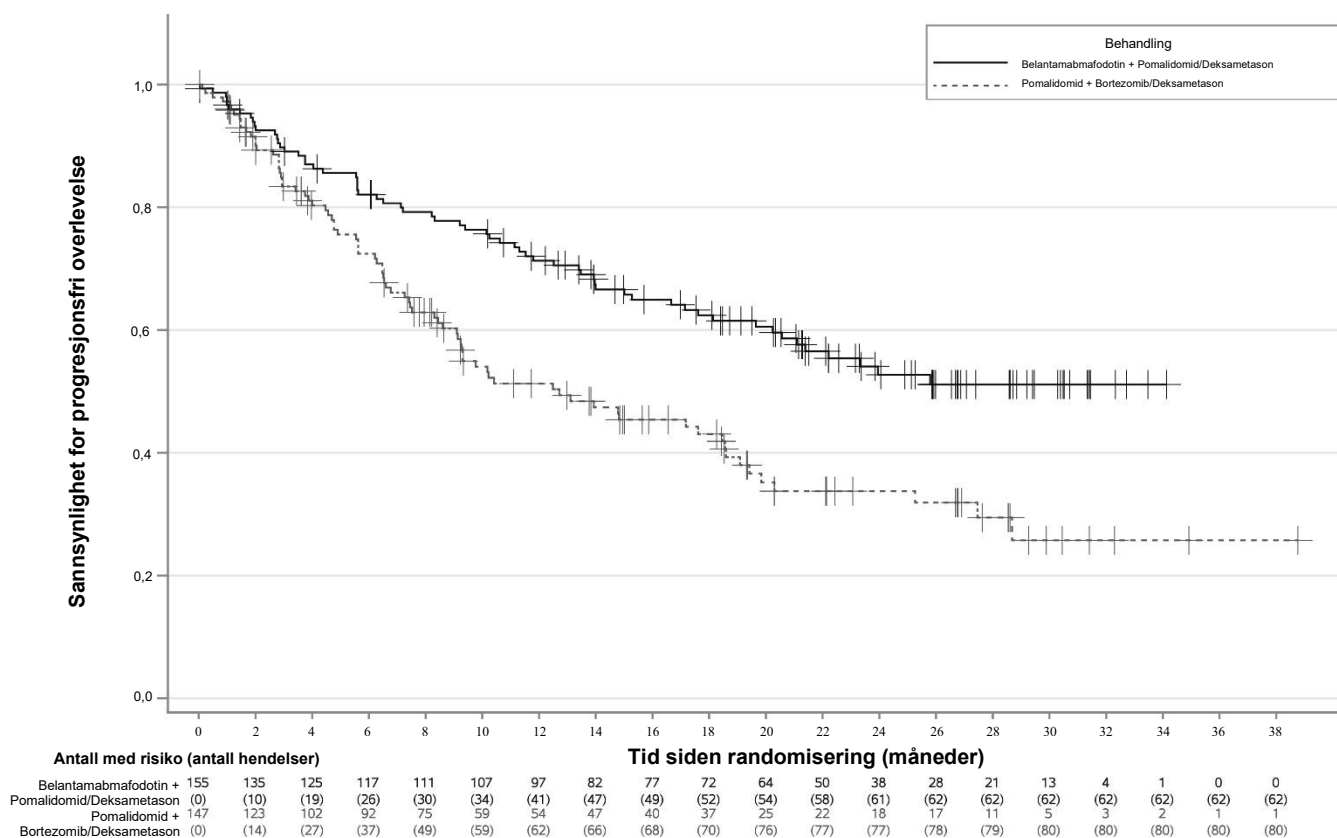
^g Ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank-test.

^h Resultatene har ikke nådd statistisk signifikans.

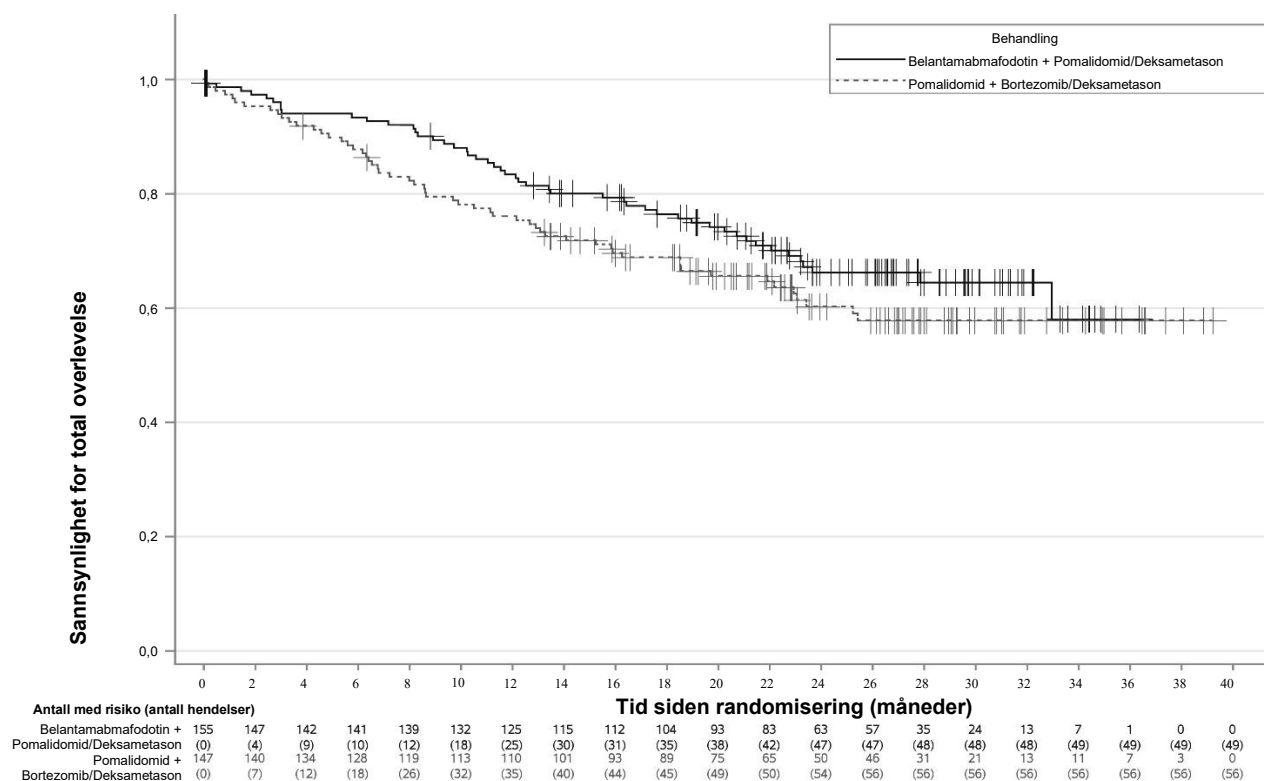
ⁱ For pasienter med fullstendig respons eller bedre.

^j Vurdert etter NGS med en terskel på 10⁻⁵.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse ifølge IRC i DREAMM-8



Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i DREAMM-8



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Blenrep i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjon for belantamabmafodotin (ADC) inntraff ved eller kort etter avslutningen av infusjonen, mens cys-mcMMAF-konsentrasjonene nådde toppen ~ 24 timer etter dosering.

Tabell 8 beskriver farmakokinetikken til belantamabmafodotin for doser på 2,5 mg/kg på dag 1 i syklus 1 ved slutten av det første treukers intervallet.

Tabell 8: Farmakokinetikk for belantamabmafodotin ved slutten av det første treukers intervallet^a

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

ADC = antistoff-legemiddelkonjugat; AUC = areal under kurven; C_{avg21} = gjennomsnittlig konsentrasjon av belantamabmafodotin over 21 dager; C_{max} = maksimal plasmakonsentrasjon; C_{tau} = konsentrasjon ved slutten av et doseringsintervall.

^a Data presentert som geometrisk gjennomsnitt (% CV), basert på populasjons-FK-modeller.

^b AUC for ADC er AUC_(0–21 dager) og AUC_(0–7 dager) for cys-mcMMAF.

Akkumulering av belantamabmafodotin (ADC) var minimal til moderat (forholdet fra syklus 3 til syklus 1 var 1,13 for C_{max} og 1,58 for AUC), og akkumulering av cys-mcMMAF var ubetydelig som observert i kliniske studier med et doseringsregime hver tredje uke.

Distribusjon

In vitro viste cys-mcMMAF lav proteinbinding (70 % ubundet ved en konsentrasjon på 5 ng/ml) i humant plasma på en konsentrasjonsavhengig måte.

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse var det geometriske gjennomsnittet (geometrisk CV %) for steady-state distribusjonsvolum av belantamabmafodotin 10,8 l (22 %).

Biotransformasjon

Den monoklonale antistoffdelen av belantamabmafodotin forventes å gjennomgå proteolyse til små peptider og individuelle aminosyrer av allestedsnærværende proteolytiske enzymer. Cys-mcMMAF hadde begrenset metabolsk clearance i humane hepatiske S9-fraksjonsinkubasjonsstudier.

Legemiddelinteraksjoner

In vitro-studier har vist at cys-mcMMAF ikke er en hemmer, en induser eller et følsomt substrat for cytokrom P450-enzym, men er et substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3, multilegemiddelresistens-assosiert protein (MRP)1, MRP2, MRP3, transportprotein for gallesyrer til galle (BSEP) og et mulig substrat for P-glykoprotein (P-gp). Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med inhibitorer eller indusere av disse enzymene og transportørene forventes ikke.

Eliminasjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse fra pasienter behandlet med belantamabmafodotin som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler, var geometrisk gjennomsnitt (geometrisk CV %) for initial systemisk clearance (CL) for belantamabmafodotin (ADC) 0,901 l/dag (40 %), og eliminasjonshalveringstiden var 13 dager (26 %). Etter behandling var steady-state-CL 0,605 l/dag (43 %) eller omtrent 33 % lavere enn initial systemisk CL med en eliminasjonshalveringstid på 17 dager (31 %).

Fraksjonen av intakt cys-mcMMAF som ble utskilt i urinen, var ikke betydelig (omtrent 18 % av dosen) etter syklus 1-dose, uten noe evidens for andre MMAF-relaterte metabolitter.

Linearitet/ikke-linearitet

Belantamabmafodotin viser doseproporsjonal farmakokinetikk i anbefalt doseintervall med en reduksjon i clearance over tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på en populasjon av pasienter i alderen 32 til 89 år var alder ikke en signifikant kovariat i farmakokinetiske populasjonsanalyser.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15–29 ml/min, n = 8) ble C_{max} for belantamabmafodotin redusert med 23 % og $AUC_{(0-\tau)}$ redusert med 16 % sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR $\geq$ 60 ml/min, n = 8). For cys-mcMMAF ble C_{max} og $AUC_{(0-168\text{ h})}$ redusert med henholdsvis 56 % og 44 % sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjon (eGFR 12–

150 ml/min) var ikke en signifikant kovariat i populasjonsfarmakokinetiske analyser som inkluderte pasienter med normal nyrefunksjon, mild (eGFR 60–89 ml/min), moderat (eGFR 30–59 ml/min) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min som ikke krevde dialyse). Det ble ikke observert noen påvirkning på farmakokinetikken for belantamabmafodotin for pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (eGFR < 15 ml/min som krevde dialyse, n = 5).

Belantamabmafodotin forventes ikke å bli fjernet via dialyse på grunn av sin molekyllstørrelse. Mens fritt cys-mcMMAF kan fjernes via dialyse, er systemisk eksponering av cys-mcMMAF svært lav og har ikke vist seg å være assosiert med effekt eller sikkerhet basert på eksponering-respons-analyse.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier er utført for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leverfunksjon i henhold til National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group-klassifiseringen var ikke en signifikant kovariat i farmakokinetiske populasjonsanalyser som inkluderte pasienter med normal leverfunksjon, mild (total bilirubin > ULN til $\leq 1,5 \times$ ULN og enhver ASAT eller total bilirubin $\leq$ ULN med ASAT > ULN) eller moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > $1,5 \times$ ULN til $\leq 3 \times$ ULN og enhver ASAT). Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med moderat (n = 5) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (n = 1, total bilirubin > $3 \times$ ULN og enhver ASAT) i populasjonsfarmakokinetiske analyser.

Kroppsvekt

Kroppsvekt (37 til 170 kg) var en signifikant kovariat i populasjonsfarmakokinetiske analyser, men denne effekten vil bli justert med det vektproporsjonale doseringsregimet (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi og/eller -farmakologi hos dyr

I prekliniske studier var de viktigste negative funnene (direkte relatert til belantamabmafodotin) hos rotte og ape, ved samme eksponering som anbefalt klinisk dose på 2,5 mg/kg, forhøyde leverenzymmer noen ganger forbundet med hepatocellulær nekrose ved henholdsvis ≥ 10 og ≥ 3 mg/kg, og økninger i alveolære makrofager forbundet med eosinofilt materiale i lungene ved ≥ 3 mg/kg (bare rotte). De fleste funnene hos dyr var relatert til det cytotoxiske legemiddelkonjugatet. De histopatologiske endringene som ble observert i testiklene og lungene, var ikke reversible hos rotter.

Enkeltcellenekrose i kornealt epitel og/eller økt mitose av korneale epitelialceller ble observert hos rotte og kanin. Betennelse i korneal stroma som korrelerer med overfladisk uklarhet og vaskularisering ble observert hos kaniner. Belantamabmafodotin ble tatt opp i celler i hele kroppen ved en mekanisme som ikke er relatert til BCMA-reseptoruttrykk på cellemembranen.

Karsinogenese/mutagenese

Belantamabmafodotin var genotoksisk i en *in vitro*-screeninganalyse av humane lymfocytter, konsistent med den farmakologiske effekten av cys-mcMMAF-mediert forstyrrelse av mikrotubuli som forårsaker aneuploidi.

Ingen studier av karsinogenisitet eller definitiv genotoksisitet har blitt utført med belantamabmafodotin.

Reproduksjonstoksikologi

Ingen dyrestudier har blitt utført for å evaluere den potensielle virkningen av belantamabmafodotin på reproduksjon eller utvikling. Virkningsmekanismen er å drepe celler som deler seg hurtig. Dette vil påvirke et embryo under utvikling, som har celler som deler seg hurtig. Det er også en potensiell risiko for arvelige endringer via aneuploidi i kvinnelige germinalceller.

Virkninger på mannlige og kvinnelige kjønnsorganer har vært observert hos dyr ved doser på ≥ 10 mg/kg, som er ca. fire ganger eksponeringen ved den kliniske dosen. Luteiniserte ikke-ovulatoriske eggfollikler ble observert i eggstokkene hos rotter etter tre ukentlige doser. Funn i mannlige kjønnsorganer som var negative og progredierte etter gjentatt dosering hos rotte, omfattet markert degenerasjon/atrofi av seminiferøse tubuli som generelt ikke ble reversert etter doseavbrudd.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat (E 330)
Trehalosedihydrat
Dinatriumedetat
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år.

Rekonstituert oppløsning

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i opptil 4 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) eller oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 4 timer. Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) før administrasjon i opptil 24 timer. Skal ikke fryses. Hvis den oppbevares i kjøleskap, skal den fortynnede oppløsningen nå romtemperatur før administrasjon.

Den fortynnede oppløsningen for infusjon kan oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inkludert infusjonstid).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blenrep 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type 1 hetteglass av glass på 6 ml som inneholder 70 mg pulver forseglet med bromobutylgummipropp og beskyttelse i aluminium med et avtakbart plastlokk.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Blenrep 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type 1 hetteglass av glass på 6 ml som inneholder 100 mg pulver forseglet med bromobutylgummipropp og beskyttelse i aluminium med et avtakbart plastlokk.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forsiktighet bør utvises under håndtering og klargjøring av Blenrep. Følg prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

Blenrep er et cytotoxisk legemiddel mot kreft. Prosedyrer for riktig håndtering må følges. Bruk aseptisk teknikk ved rekonstituering og fortynning av doseringsoppløsningen.

Beregn dosen (mg), totalt volum (ml) av oppløsning som kreves og antall hetteglass som kreves basert på pasientens faktiske kroppsvekt (kg).

Rekonstituering

1. Ta hetteglasset eller hetteglassene med Blenrep ut av kjøleskapet og la de stå i ca. 10 minutter for å nå romtemperatur.
2. Rekonstituer hvert hetteglass på 70 mg med 1,4 ml vann til injeksjonsvæsker for å oppnå en konsentrasjon på 50 mg/ml. Virvle hetteglasset forsiktig for å bidra til oppløsning. Skal ikke ristes.
Rekonstituer hvert hetteglass på 100 mg med 2 ml vann til injeksjonsvæsker for å oppnå en konsentrasjon på 50 mg/ml. Virvle hetteglasset forsiktig for å bidra til oppløsning. Skal ikke ristes.
3. Den rekonstituerte oppløsningen må kontrolleres visuelt for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen skal være en klar til opaliserende, fargeløs til gul til brun væske. Kast den rekonstituerte oppløsningen hvis andre partikler, enn gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler, observeres.

Fortynning

1. Trekk opp nødvendig volum for beregnet dose fra hvert hetteglass.
2. Tilsett nødvendig mengde Blenrep til infusjonsposen som inneholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnede oppløsningen ved å snu posen forsiktig. Den endelige konsentrasjonen til den fortynnede oppløsningen skal være mellom 0,2 mg/ml og 2 mg/ml. Skal ikke ristes.
3. Kast eventuell rekonstituert oppløsning av Blenrep som er igjen i hetteglasset.

Hvis den fortynnede oppløsningen ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 24 timer før administrasjon. Hvis den oppbevares i kjøleskap, skal den fortynnede oppløsningen nå romtemperatur før administrasjon. Den fortynnede oppløsningen kan oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inkludert infusjonstid).

Administrasjon

1. Administrer den fortynnede oppløsningen bare ved intravenøs infusjon over ca. 30 minutter ved hjelp av et infusjonssett fremstilt av polyvinylklorid eller polyolefin. I tilfelle administrasjonstiden kan bli forlenget utover 30 minutter, skal ikke den tillatte bruksperioden på 6 timer overskrides, inkludert både klargjøring og administrasjon av dosen.
2. Det er ikke nødvendig å filtrere den fortynnede oppløsningen. Hvis den fortynnede oppløsningen likevel filtreres, anbefales et PES (polyetersulfon)-basert filter på 0,2 µm eller 0,22 µm.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Blenrep 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/25/1948/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Blenrep lanseres i hvert medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale legemiddelmyndigheten om innholdet i og formatet på opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre sider ved programmet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, i alle medlemsland der Blenrep markedsføres, påse at alt helsepersonell som forventes å forskrive eller utlevere Blenrep, og pasienter som får Blenrep, har tilgang til eller får utlevert følgende opplæringsmateriell som skal distribueres i henhold til implementeringsveiene som er avtalt med nasjonal legemiddelmyndighet:

- Opplæringsmateriell for helsepersonell
- Opplæringsmateriell for pasienter
- Pasientkort

Opplæringsmaterialet for helsepersonell inneholder følgende viktige informasjon:

- Detaljert informasjon om de okulære effektene av belantamabmafodotin, inkludert riktig gradering
- Beskrivelse av nødvendige oftalmologiske undersøkelser for pasienter som får belantamabmafodotin før hver av de første fire dosene med belantamabmafodotin, og deretter som klinisk indisert:
 - Undersøkelse med spaltelampe for å gi detaljert informasjon om effekten av belantamabmafodotin på øyet, inkludert hornhinneundersøkelse, funn som overfladisk punktformet keratopati, mikrocystelignende epitelforandringer og uklarhet, med eller uten endringer i synsskarphet.
 - Måling av beste korrigerte synsskarphet for å gi et mål på effekten av eventuelle funn fra hornhinneundersøkelse på synsskarpheten.
- Viktig informasjon som skal gis under pasientrådgivning:
 - Informer pasientene om at okulære bivirkninger kan oppstå under behandling.
 - Pasientene skal rådes til å bruke kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel minst fire ganger daglig under behandling.
 - Pasientene skal unngå å bruke kontaktlinser frem til behandlingen er avsluttet.
 - Pasientene skal konsultere sin hematolog/onkolog dersom okulære bivirkninger oppstår.

Opplæringsmaterialet for pasienter inneholder følgende viktige informasjon:

- Beskrivelse av øye problemer rapportert med belantamabmafodotin som kan oppstå under behandling.
- Øyeundersøkelser skal utføres før hver av de fire første dosene med belantamabmafodotin og deretter som klinisk indisert.
- Grunnleggende detaljer om øyets anatomi og fysiologi og en beskrivelse av øyeundersøkelser.
- Pasienter som opplever øyerelaterte problemer, kan trenge en dosejustering av behandlingen med belantamabmafodotin, som betyr enten å redusere dosen eller endre tiden mellom dosene. Legen din kan også be deg om å oppsøke en øyelege.
- Fortell hematologen/onkologen din om eventuelle tidligere syns- eller øye problemer.
- Dersom du opplever endringer i synet mens du bruker belantamabmafodotin, kontakt din hematolog/onkolog.
- Legen din vil be deg om å bruke øyedråper som kalles kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel under behandlingen. Bruk dem som anvist.
- Sporing av øyedråper og avtaler.

Pasientkortet inneholder følgende viktige informasjon:

- Viser at pasienten er under behandling med belantamabmafodotin, som er kjent for å forårsake alvorlige okulære effekter (inkludert keratopati), og inneholder kontaktinformasjon til forskrivende hematolog/onkolog og øyelege.
- Vis til legen ved regelmessige oppfølgingskontroller.
- Pasientene skal vise pasientkortet til apoteket for å finne kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel til bruk, som anvist.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BLNREP 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belantamabmafodotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 70 mg belantamabmafodotin (50 mg/ml etter rekonstituerings).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

For intravenøs infusjon etter rekonstituerings og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

[Trykk her for å åpne](#)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres forsiktig.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1948/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

BLNREP 70 mg pulver til konsentrat
belantamabmafodotin
i.v.
cytotoksisk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

70 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BLNREP 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belantamabmafodotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg belantamabmafodotin (50 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, trehalosedihydrat, dinatriumedetat, polysorbat 80. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

For intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

[Trykk her for å åpne](#)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres forsiktig.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1948/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

BLNREP 100 mg pulver til konsentrat
belantamabmafodotin
i.v.
cytotoksisk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Blenrep 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Blenrep 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning belantamabmafodotin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Blenrep er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Blenrep
3. Hvordan du får Blenrep
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Blenrep
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Blenrep er og hva det brukes mot

Blenrep inneholder virkestoffet belantamabmafodotin. Det brukes sammen med andre kreftlegemidler for å behandle voksne som har benmargskreft som kalles myelomatose.

Belantamabmafodotin består av et *monoklonalt antistoff* koblet til et cytotoxisk middel (en type kreftlegemiddel). Det monoklonale antistoffet er et protein som er utformet for å finne myelomatose-kreftcellene i kroppen din og binde seg til dem. Når det har festet seg til kreftcellene, frigjøres det cytotoxiske middelet inne i cellene og dreper dem.

Blenrep vil bli gitt til deg sammen med andre kreftlegemidler som brukes til å behandle myelomatose:

- bortezomib og deksametason, eller
- pomalidomid og deksametason.

Det er viktig at du leser pakningsvedleggene for disse andre legemidlene. Spør lege hvis du har spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du får Blenrep

Du skal ikke få Blenrep:

- dersom du er allergisk overfor belantamabmafodotin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

➔ **Kontakt lege** hvis du tror dette gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Blenrep dersom du har:

Øyerelaterte problemer

Dette legemidlet kan forårsake endringer i øyeoverflaten som kan føre til synsforandringer, uklart syn og tørre øyne.

Du skal ha en øyeundersøkelse av en øyelege før hver av de første 4 dosene med dette legemidlet. Legen din kan bestille ytterligere øyetester for deg mens du behandles med Blenrep. Selv om synet ditt virker bra, er det viktig at du får sjekket øynene under behandling med dette legemidlet fordi noen forandringer kan skje uten symptomer og kan bare ses under en øyeundersøkelse.

➔ **Ikke bruk kontaktlinser** mens du får behandling, med mindre du blir bedt om å gjøre det av øyelegen din.

Legen vil be deg om å bruke øyedråper som kalles kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel minst fire ganger daglig under behandlingen for å fukte og smøre øynene. Du skal bruke dem som anvist.

Snakk med lege dersom du merker endringer i synet. Legen kan redusere dosen eller endre tiden mellom dosene. Legen kan også be deg om å oppsøke en øyelege.

➔ **Kontakt legen din** hvis du får uklart syn eller andre øyeproblemer.

Unormale blåmerker og blødninger

Blenrep kan redusere antallet blodceller som kalles blodplater, som gjør at blodet levres. Symptomer på lavt blodplatenivå (*trombocytopeni*) omfatter:

- unormale blåmerker under huden,
- blødning lenger enn vanlig etter en blodprøve eller kutt i huden,
- neseblod eller blod fra tannkjøttet eller mer alvorlig blødning.

Legen vil be deg om å ta en blodprøve før du begynner behandlingen, og regelmessig under behandling med Blenrep, for å kontrollere at blodplatenivået ditt er normalt.

➔ **Snakk med lege** hvis du får unormal blødning eller blåmerker, eller andre symptomer som bekymrer deg.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Blenrep blir gitt med drypp (*infusjon*) i en vene. Enkelte som får infusjoner, utvikler *infusjonsrelaterte reaksjoner*. Disse reaksjonene kan skje under infusjonen eller innen 24 timer etter infusjonen. I sjeldne tilfeller kan du få en alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, problemer med å svelge eller puste eller kløende utslett (*elveblest*).

➔ Se avsnitt 4 for flere tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner.

➔ **Oppsøk legehjelp umiddelbart** hvis du tror du kan ha en allergisk reaksjon.

Hvis du tidligere har hatt en reaksjon på en infusjon av dette legemidlet eller noe annet legemiddel:

➔ **Snakk med lege eller sykepleier** før du får en ny infusjon.

Lungebetennelse

Alvorlig og livstruende lungebetennelse (*pneumoni*) har forekommet hos noen personer som fikk Blenrep.

Mulige symptomer på lungebetennelse inkluderer:

- kortpustethet,
- brystsmerte,
- nyoppstått eller forverret hoste.

Dersom du har symptomer på lungebetennelse, kan legen din beslutte å utsette eller stoppe behandling med Blenrep.

→ **Snakk med lege** dersom du utvikler lungeproblemer eller pusterelaterte symptomer som bekymrer deg.

Dersom du har eller tidligere har hatt en hepatitt B-infeksjon

Snakk med lege dersom du kanskje har eller tidligere har hatt en hepatitt B-infeksjon. Dette legemidlet kan forårsake reaktivering av infeksjonen. Legen din kan sjekke deg for tegn på infeksjon før og under behandlingen.

→ **Snakk med lege** dersom du merker noen av følgende tegn eller symptomer: forverret tretthet, gulhet i huden eller i det hvite i øynene og mørk urin. Dersom du har symptomer på hepatitt B-infeksjon, kan legen beslutte å utsette eller stoppe behandlingen med Blenrep.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke beregnet for bruk på barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Blenrep

→ **Snakk med lege** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Det er ikke kjent om Blenrep påvirker et ufødt barn. Det anbefales ikke å bruke dette legemidlet under graviditet.

Hvis du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid:

→ **Snakk med lege** før du får dette legemidlet.

Hvis du er kvinne og kan bli gravid:

- Legen vil be deg om å ta en graviditetstest før du begynner behandling med Blenrep.
- Du må bruke sikker **prevensjon** under behandlingen og i fire måneder etter den siste dosen med Blenrep.

Hvis du er mann og kan bli far til et barn:

- Du må bruke sikker **prevensjon** under behandlingen og i seks måneder etter den siste dosen med Blenrep.

Amming

Det er ikke kjent om Blenrep skilles ut i morsmelk. Du må ikke amme under behandlingen og i tre måneder etter den siste dosen med dette legemidlet.

Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme.

Fertilitet

Fertilitetsrådgivning anbefales for menn og kvinner som skal behandles med dette legemidlet, og som ønsker å få barn.

Kjøring og bruk av maskiner

Blenrep kan forårsake problemer med synet som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

- ➔ **Ikke kjør eller bruk maskiner** med mindre du er sikker på at synet ditt ikke er påvirket. Snakk med lege hvis du ikke er sikker.

Blenrep inneholder polysorbat og natrium

Dette legemidlet inneholder 0,28 mg polysorbat 80 (E 433) i hvert hetteglass på 70 mg og 0,4 mg polysorbat 80 (E 433) i hvert hetteglass på 100 mg, som tilsvarer 0,2 mg/ml i hvert hetteglass. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege dersom du har noen kjente allergier.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du får Blenrep

Legen din vil avgjøre hva som er riktig dose av Blenrep. Dosen beregnes ut fra kroppsvekten din.

Blenrep blir gitt sammen med andre legemidler som brukes til å behandle myelomatose:

- Når det gis sammen med bortezomib og deksametason, er den anbefalte startdosen av Blenrep 2,5 mg per kilogram kroppsvekt hver tredje uke.
- Når det gis sammen med pomalidomid og deksametason, er den anbefalte startdosen av Blenrep 2,5 mg per kilogram av kroppsvekten din for den første dosen, deretter 1,9 mg per kilogram av kroppsvekten, hver fjerde uke.

Legen eller sykepleieren vil gi deg dette legemidlet som et drypp (*infusjon*) i en vene i 30 minutter.

Legen din vil avtale med deg hvor mange behandlinger som trengs. Behandlingen vil fortsette inntil sykdommen din forverres eller du får uakseptable bivirkninger. Legen din vil diskutere behandlingsvarigheten med deg.

Før infusjonen må du bruke øyedråper som smører og fukter (*kunstig tårevæske uten konserveringsmiddel*). Du må fortsette å bruke øyedråpene minst fire ganger om dagen mens du får behandling med Blenrep.

- ➔ **Les informasjonen** under «Øyeproblemer» i avsnitt 2 av dette pakningsvedlegget.

Dersom du får for mye av Blenrep

En lege eller sykepleier vil gi deg dette legemidlet. Hvis du mot formodning skulle få for mye (en overdose), vil legen overvåke deg for bivirkninger.

Hvis en dose med Blenrep er utelatt

For å være sikker på at behandlingen virker, er det svært viktig at du møter opp til alle timer. Hvis du ikke møter opp til en time, må du bestille en ny så snart som mulig.

- ➔ **Kontakt lege eller sykehus** så snart som mulig for å få ny time.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du opplever følgende alvorlige bivirkninger:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Covid-19. Symptomer kan omfatte:
 - feber
 - frysninger
 - hoste
 - sår hals
 - tett eller rennende nese
 - nytt tap av smak eller lukt.
- lungebetennelse med infeksjon (*pneumoni*). Symptomene kan omfatte:
 - kortpustethet
 - brystsmerte
 - nyoppstått eller forverret hoste.
- unormale blåmerker og blødninger på grunn av lavt antall av en type blodceller som kalles blodplater, som gjør at blodet levres (*trombocytopeni*)
→ Les informasjonen under «Unormale blåmerker og blødninger» i avsnitt 2 av dette pakningsvedlegget.
- lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*), som kan øke risikoen for infeksjoner. Symptomer kan omfatte:
 - feber
 - frysninger
 - følelse av tretthet.
- feber (*pyreksi*). Symptomer kan omfatte:
 - frysninger
 - rødme.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Covid-19 lungebetennelse (*pneumoni*). Symptomer kan omfatte:
 - kortpustethet eller pusteproblemer
 - hoste
 - brystmerter
 - feber
 - ekstrem tretthet (*fatigue*)
 - forvirring.
- Infusjonsrelaterte reaksjoner
Enkelte kan få allergilignende reaksjoner når de får en infusjon. Disse oppstår vanligvis i løpet av minutter eller timer, men de kan komme opptil 24 timer etter behandling. Symptomer kan omfatte:
 - rødme
 - frysninger
 - feber
 - pustevansker
 - raske hjerteslag
 - fall i blodtrykk.

→ Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du tror du har fått en reaksjon.

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- sykdom i blodårene i leveren (*porto-sinusoidal karsykdom*). Dette kan føre til:
 - unormale leverblodprøver og langvarige problemer som økt trykk i blodårene i magen (*portalthypertensjon*)
 - hevelse av blodårer (*varicer*) i røret som leder fra munnen til magen (spiserøret)
 - eller væskeansamling i magen som kan forårsake magesmerter, vektøkning eller hevelse i magen (*ascites*).

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert med Blenrep når det gis med bortezomib og deksametason, og Blenrep når det gis med pomalidomid og deksametason. Snakk med lege eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- øyeproblemer, inkludert:
 - uklart syn
 - endringer i øyeoverflaten
 - tørre øyne
 - følsomhet for lys (*fotofobi*)
 - følelse av å ha noe i øyet (følelse av fremmedlegeme i øynene)
 - øyeirritasjon
 - øyesmerter
 - nedsatt syn
 - uklar linse i øyet (*grå stær*).

➔ **Les informasjonen** under «Øyeproblemer» i avsnitt 2 av dette pakningsvedlegget.

- forkjølelse eller forkjølelleslignende symptomer som hoste, rennende nese eller sår hals (*infeksjon i øvre luftveier*)
- lavt antall røde blodceller som frakter oksygen i blodet (*anemi*), med tretthet og utmattelse som resultat
- lavt antall hvite blodceller i blodet som bidrar til å bekjempe infeksjoner (*lymfopeni*)
- vanskeligheter med å sovne og holde seg sovende og dårlig søvnkvalitet (*søvnløshet*)
- nerveskade (*nevropatier*)
- hoste
- diaré
- kvalme
- forstoppelse
- unormale blodprøver som tyder på leverproblemer (*alaninaminotransferase, aspartataminotransferase og gammaglutamyltransferase*)
- leddsmerter
- ryggsmertor
- følelse av tretthet (*fatigue*).

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- andre øyeproblemer, inkludert:
 - økt tåreproduksjon (*lakrimasjon*)
 - dobbeltsyn (*diplopi*)
 - kløende øyne (*øyepruritus*)

- ubehag i øyet
- sår på øyet, eventuelt med infeksjon (*hornhinnesår*)
- problemer med synet
- infeksjon i de delene av kroppen som samler og utskiller urin (*urinveisinfeksjon*)
- betennelse i luftveiene i lungene (*bronkitt*)
- lave nivåer hvite blodceller som hjelper til med å bekjempe infeksjoner (*leukopeni*)
- lave nivåer av hvite blodceller med feber (*febril nøytropeni*)
- lave nivåer av antistoffer kalt 'immunoglobuliner' i blodet som hjelper til med å bekjempe infeksjon (*hypogammaglobulinemi*)
- dårlig matlyst
- pusteproblemer (dyspné)
- oppkast
- utslett
- unormale blodverdier av kreatininfosfokinase
- skummende eller boblende urin som tyder på et høyt nivå av protein i urinen (*albuminuri*)
- svakhet (asteni)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- tilbakefall av hepatitt B-infeksjon når du har hatt hepatitt B tidligere
 - ➔ **Les informasjonen** under «Dersom du har eller tidligere har hatt hepatitt B-infeksjon» i avsnitt 2 i dette pakningsvedlegget.
- kortpustethet, brystmerter og hoste, på grunn av lungebetennelse (pneumoni)
 - ➔ **Les informasjonen** under «Lungebetennelse» i avsnitt 2 av dette pakningsvedlegget.

Andre bivirkninger som er rapportert (frekvens ikke kjent):

- redusert følsomhet (*hypoestesi*) i hornhinnen (det gjennomsiktige laget foran øyet som dekker pupillen og iris).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Blenrep

Legen, apoteket eller sykepleieren din er ansvarlig for å oppbevare dette legemidlet og kaste ubrukt legemiddel på riktig måte. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i opptil 4 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) eller oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 4 timer. Skal ikke fryses.

Den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) før administrasjon i opptil 24 timer. Skal ikke fryses. Hvis den oppbevares i kjøleskap, skal den fortynnede oppløsningen nå romtemperatur før administrasjon. Den fortynnede oppløsningen for infusjon kan oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Blenrep

Virkestoff er belantamabmafodotin. Ett hetteglass med pulver inneholder enten 70 mg eller 100 mg belantamabmafodotin. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 50 mg belantamabmafodotin per ml.

Andre innholdsstoffer er natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat (E 330), trehalosedihydrat, dinatriumedetat og polysorbat 80 (E 433) (se avsnitt 2 «Blenrep inneholder polysorbat og natrium»).

Hvordan Blenrep ser ut og innholdet i pakningen

Blenrep 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) og Blenrep 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) er et hvitt til gult pulver i et hetteglass med gummipropp og avtakbart plastlokk. Hver eske inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija**Magyarország**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: +31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: +47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Trinnvise instruksjoner for bruk og håndtering, rekonstituering og administrasjon

Handelsnavn og batchnummer til det administrerte legemidlet skal tydelig protokollføres i pasientjournalen.

Forsiktighet bør utvises under håndtering og klargjøring av Blenrep. Følg prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

Blenrep er et cytotoxisk legemiddel mot kreft. Prosedyrer for riktig håndtering må følges. Bruk aseptisk teknikk ved rekonstituering og fortynning av doseringsoppløsningen.

Beregn dosen (mg), totalt volum (ml) av oppløsning som kreves og antall hetteglass som kreves basert på pasientens faktiske kroppsvekt (kg).

Rekonstituering

1. Ta hetteglasset eller hetteglassene med Blenrep ut av kjøleskapet og la de stå i ca. 10 minutter for å nå romtemperatur.
2. Rekonstituer hvert hetteglass på **70 mg** med **1,4 ml** sterilt vann til injeksjonsvæsker for å oppnå en konsentrasjon på 50 mg/ml. Virvle hetteglasset forsiktig for å bidra til oppløsning. Skal ikke ristes.
Rekonstituer hvert hetteglass på **100 mg** med **2 ml** sterilt vann til injeksjonsvæsker for å oppnå en konsentrasjon på 50 mg/ml. Virvle hetteglasset forsiktig for å bidra til oppløsning. Skal ikke ristes.
3. Den rekonstituerte oppløsningen må kontrolleres visuelt for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen skal være en klar til opaliserende, fargeløs til gul til brun væske. Kast den rekonstituerte oppløsningen hvis andre partikler, enn gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler, observeres.

Fortynningsinstruksjoner for intravenøs bruk

1. Trekk opp nødvendig volum for beregnet dose fra hvert hetteglass.
2. Tilsett nødvendig mengde Blenrep til infusjonsposen som inneholder 250 ml

natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnete oppløsningen ved å snu posen forsiktig. Den endelige konsentrasjonen til den fortynnete oppløsningen skal være mellom 0,2 mg/ml og 2 mg/ml. Skal ikke ristes.

3. Kast eventuell rekonstituert oppløsning av Blenrep som er igjen i hetteglasset.

Hvis den fortynnete oppløsningen ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 24 timer før administrasjon. Hvis den oppbevares i kjøleskap, skal den fortynnete oppløsningen nå romtemperatur før administrasjon. Den fortynnete oppløsningen kan oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) i maksimalt 6 timer (inkludert infusjonstid).

Instruksjoner for administrasjon

1. Administrer den fortynnete oppløsningen kun ved intravenøs infusjon over ca. 30 minutter ved hjelp av et infusjonssett fremstilt av polyvinylklorid eller polyolefin. I tilfelle administrasjonstiden kan bli forlenget utover 30 minutter, skal ikke den tillatte bruksperioden på 6 timer overskrides, inkludert både klargjøring og administrasjon av dosen.
2. Det er ikke nødvendig å filtrere den fortynnete oppløsningen. Hvis den fortynnete oppløsningen likevel filtreres, anbefales et PES (polyetersulfon)-basert filter på 0,2 µm eller 0,22 µm.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.