

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BLNREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 100 mg Belantamab-Mafodotin.

Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 50 mg Belantamab-Mafodotin pro ml.

Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus dem gegen das B-Zell-Reifungsantigen (B cell maturation antigen = BCMA) spezifischen, afucosylierten, humanisierten, monoklonalen IgG1k-Antikörper Belantamab, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzelllinie (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt wird und der mit Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F (mcMMAF) konjugiert ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Lyophilisiertes weißes bis gelbes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

BLNREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit BLNREP sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

#### Empfohlene unterstützende Therapiemaßnahmen

Die Patienten sollten sich vor Beginn der Behandlung, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und falls während der Behandlung klinisch angezeigt, einer ophthalmologischen Untersuchung (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) durch einen Augenarzt unterziehen (Abschnitt 4.4).

Die Ärzte sollten die Patienten darauf hinweisen, ab dem ersten Tag der Infusion bis zum Behandlungsende mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel (TEM) anzuwenden, da dies die Symptome der kornealen Ereignisse reduzieren kann (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Symptomen trockener Augen können gemäß den Empfehlungen des Augenarztes zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis für BLENREP beträgt 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosisanpassung

Die empfohlenen Dosisänderungen im Falle kornealer Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. In Tabelle 2 werden die Dosisänderungen angegeben, die bei anderen Nebenwirkungen empfohlen werden.

#### *Handhabung kornealer Nebenwirkungen*

Zu den Nebenwirkungen an der Hornhaut können Befunde aus den Augenuntersuchungen und/oder Veränderungen der Sehschärfe gehören (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Der behandelnde Arzt sollte den augenärztlichen Untersuchungsbericht des Patienten vor der Verabreichung der Dosis berücksichtigen und die Dosis von BLENREP basierend auf dem höchsten Schweregrad des Befundes für das am schwersten betroffene Auge bestimmen, da beide Augen möglicherweise nicht im gleichen Maße betroffen sind (Tabelle 1).

Während der augenärztlichen Untersuchung sollte der Augenarzt folgendes beurteilen:

- den/die Befund(e) der Hornhautuntersuchung und die Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe .
- Wenn eine Abnahme des bestkorrigierten Visus vorliegt, sollte die Korrelation zwischen den Hornhautbefunden und der Dosis von BLENREP bestimmt werden.
- Die höchste Kategorie aus der Einstufung dieser Untersuchungsergebnisse und des bestkorrigierten Visus sollten dem behandelnden Arzt mitgeteilt werden.

**Tabelle 1. Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen an der Hornhaut**

<b>Kategorie<sup>a</sup></b>	<b>Befunde der augenärztlichen Untersuchung</b>	<b>Empfohlene Dosisanpassung</b>
<b>Leicht</b>	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Leichte oberflächliche Keratopathie <sup>b</sup> <i>Änderung des bestkorrigierten Visus<sup>c</sup></i> Abnahme des Visus um eine Zeile gegenüber dem Ausgangswert	Fortführung der Behandlung mit aktueller Dosis
<b>Moderat</b>	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Moderate oberflächliche Keratopathie <sup>c</sup> <i>Änderung des bestkorrigierten Visus</i> Abnahme des Visus um 2 oder 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1)	Unterbrechung der Behandlung, bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 1,9 mg/kg KG.

<b>Schwerwiegend</b>	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Schwere oberflächliche Keratopathie <sup>d</sup> Epitheldefekt der Hornhaut <sup>e</sup>  <i>Änderung des bestkorrigierten Visus</i> Abnahme des Visus um mehr als drei Zeilen gegenüber dem Ausgangswert	Unterbrechung der Behandlung, bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Bei Verschlechterung der Symptome und fehlendem Ansprechen auf eine angemessene Behandlung sollte ein Abbruch in Erwägung gezogen werden.
----------------------	---	---

<sup>a</sup> Die Kategorie des Schweregrads wird durch das am schwersten betroffene Auge definiert, da beide Augen möglicherweise nicht im gleichen Maße betroffen sind.

<sup>b</sup> Leichte oberflächliche Keratopathie (dokumentierte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert) mit oder ohne Symptome.

<sup>c</sup> Moderate oberflächliche Keratopathie – mit oder ohne fleckenartige mikrozystenähnliche Ablagerungen, subepitheliale Trübung (peripher) oder eine neue periphere Stromatrübung.

<sup>d</sup> Schwerwiegende oberflächliche Keratopathie mit oder ohne diffuse mikrozystenartige Ablagerungen an der Hornhaut, subepitheliale Trübung (zentral) oder eine neue zentrale Stromatrübung.

<sup>e</sup> Ein Hornhautdefekt kann zu Hornhautgeschwüren führen. Diese sollten umgehend und wie klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden.

**Tabelle 2. Dosisanpassung aufgrund anderer Nebenwirkungen**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Empfohlene Dosisanpassung</b>
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 2-3: Thrombozytenzahl 25.000 bis < 75.000/Mikroliter	Behandlung mit BLENREP unterbrechen und/oder die Dosis von BLENREP auf 1,9 mg/kg KG zu senken.
	Grad 4: Thrombozytenzahl < 25.000/Mikroliter	Behandlung mit BLENREP unterbrechen, bis sich die Thrombozytenzahl auf Grad 3 oder niedriger verbessert hat. Wiederaufnahme der Therapie mit einer reduzierten Dosis von 1,9 mg/kg KG.
Infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 2 (moderat)	Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. Sobald die Symptome abklingen, die Infusion mit einer um mindestens 50 % niedrigeren Infusionsrate fortsetzen.
	Grad 3 oder 4 (schwerwiegend)	Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. Sobald die Symptome abklingen, die Infusion mit einer um mindestens 50 % niedrigeren Infusionsrate fortsetzen. Im Falle einer anaphylaktischen oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktion, dauerhafte Beendigung der Infusion und Einleitung einer angemessenen Notfallversorgung.

Nebenwirkungen wurden nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* des National Cancer Institute eingestuft.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Menschen*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGRF  $\geq$  30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosisempfehlung zu unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin  $>$  ULN bis  $\leq$  1,5 x ULN oder Aspartat-Transaminase [AST]  $>$  ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten und für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor, um eine Dosisempfehlung zu unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Körpergewicht*

BLENREP wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $<$  40 kg oder  $>$  130 kg nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLENREP bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

BLENREP wird intravenös verabreicht.

BLENREP muss vor der Verabreichung als intravenöse Infusion von einer medizinischen/pharmazeutischen Fachkraft rekonstituiert und verdünnt werden. BLENREP sollte über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Korneale Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von BLENREP wurden Nebenwirkungen an der Hornhaut berichtet. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren eine Keratopathie oder mikrozystenartige epitheliale Veränderungen des Hornhautepithels (festgestellt bei Augenuntersuchungen) mit oder ohne Veränderung der Sehschärfe, verschwommenes Sehen und Symptome trockener Augen. Patienten mit trockenen Augen in der Anamnese waren anfälliger, Veränderungen des Hornhautepithels zu entwickeln. Veränderungen der Sehschärfe können mit Schwierigkeiten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen verbunden sein (siehe Abschnitt 4.7).

Ophthalmologische Untersuchungen, einschließlich Beurteilung der Sehschärfe und Spaltlampenuntersuchung, sollten vor Behandlungsbeginn, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und falls während der Behandlung klinisch angezeigt, durchgeführt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bis zum Ende der Behandlung das Tragen von Kontaktlinsen vermeiden.

Bei Patienten, bei denen eine Keratopathie mit oder ohne Änderungen der Sehschärfe auftritt, kann je nach Schweregrad der Befunde eine Dosisänderung (Verzögerung und/oder Reduktion) oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle 1).

Fälle von Hornhautgeschwüren (ulzerative und infektiöse Keratitis) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese sollten umgehend und wie klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden. Die Behandlung mit BLENREP sollte unterbrochen werden, bis das Hornhautulkus abgeheilt ist (siehe Tabelle 1).

### Thrombozytopenie

Thrombozytopenien (verminderte Thrombozytenzahl) wurden in der Studie 205678 häufig berichtet. Eine Thrombozytopenie kann zu schweren Blutungen führen, einschließlich gastrointestinaler und intrakranialer Blutungen.

Ein großes Blutbild sollte vor Behandlungsbeginn und, falls klinisch angezeigt, während der Behandlung angefordert werden. Patienten, die eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 entwickeln, oder jene mit gleichzeitigen Antikoagulansbehandlungen können eine häufigere Überwachung erfordern und sollten mit einer verzögerten oder geringeren Dosis behandelt werden (siehe Tabelle 2). Es sollte gemäß der medizinischen Standardpraxis eine unterstützende Behandlung (z. B. Thrombozytentransfusionen) erfolgen.

### Infusionsbedingte Reaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von BLENREP wurden infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reactions = IRRs) berichtet. Die meisten IRRs waren Grad 1-2 und bildeten sich innerhalb desselben Tages zurück (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Verabreichung eine infusionsbedingte Reaktion Grad 2 oder höher auftritt, sollte je nach Schweregrad der Symptome die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion beendet werden. Eine geeignete medizinische Behandlung sollte eingeleitet, und wenn der Zustand des Patienten stabil ist, die Infusion mit einer niedrigeren Rate erneut begonnen werden. Wenn IRRs Grad 2 oder höher auftreten, sollte bei allen nachfolgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden (siehe Tabelle 2).

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Belantamab-Mafodotin durchgeführt.

Auf der Grundlage der verfügbaren *In-Vitro*- und der klinischen Daten besteht für Belantamab-Mafodotin ein geringes Risiko pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Männern und Frauen

#### *Frauen*

Vor Beginn der Behandlung mit BLENREP sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BLENREP und über einen Zeitraum von 4 Monaten nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

### *Männer*

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BLENREP und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von BLENREP bei Schwangeren vor.

Beruhend auf dem Wirkmechanismus der zytotoxischen Komponente Monomethyl-Auristatin F (MMAF) kann Belantamab-Mafodotin zu einer Schädigung des Embryos/Fötus führen, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.3). Für humanes Immunglobulin G (IgG) ist bekannt, dass es die Plazenta passiert; daher besteht bei Belantamab-Mafodotin das Potenzial, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird (siehe Abschnitt 5.3).

BLENREP sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt. Wenn eine Schwangere behandelt werden muss, sollte sie deutlich auf das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Belantamab-Mafodotin in die Muttermilch übergeht. Immunglobulin G (IgG) ist in kleinen Mengen in Muttermilch vorhanden. Da es sich bei Belantamab-Mafodotin um einen humanisierten monoklonalen IgG-Antikörper handelt und beruhend auf dem Wirkmechanismus, kann es bei gestillten Kindern zu schweren Nebenwirkungen kommen. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, vor Beginn der Behandlung mit BLENREP abzustillen und bis 3 Monaten nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

### Fertilität

Basierend auf Ergebnissen bei Tieren und dem Wirkmechanismus kann Belantamab-Mafodotin bei Frauen und Männern mit Reproduktionspotenzial die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter mit möglichem zukünftigen Kinderwunsch vor der Therapie über die Möglichkeit beraten werden, Eizellen vor der Behandlung einfrieren zu lassen. Männer, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, Spermienproben vor der Behandlung einfrieren und aufbewahren zu lassen.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BLENREP hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Patienten sollten drauf hingewiesen werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist, da BLENREP die Sehkraft beeinträchtigen kann.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 95 Patienten berichtet, die in der Studie 205678 BLENREP mit einer Dosis von 2,5 mg/kg KG erhalten haben. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 30\%$ ) waren eine Keratopathie (71 %) und Thrombozytopenie (38 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie (7 %), Pyrexie (7 %) und infusionsbedingte Reaktionen (3 %). Ein dauerhafter Abbruch aufgrund einer Nebenwirkung erfolgte

bei 9 % der Patienten, die BLENREP erhielten, wobei 3 % mit okularen Nebenwirkungen zusammenhing.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 3 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten auftraten, die BLENREP in der empfohlenen Dosis von 2,5 mg/kg alle drei Wochen erhielten.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb der Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen, falls relevant, mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 3: Berichtete Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit BLENREP behandelt wurden**

Systemorganklasse	Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie <sup>b</sup>	Sehr häufig	11	7
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig	9	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie <sup>c</sup>	Sehr häufig	38	22
	Anämie		27	21
	Lymphopenie <sup>d</sup>		20	17
	Leukopenie <sup>e</sup>		17	6
	Neutropenie <sup>f</sup>		15	11
Augenerkrankungen	Keratopathie <sup>g</sup>	Sehr häufig	71	31
	Verschwommenes Sehen <sup>h</sup>		25	4
	Trockenes Auge <sup>i</sup>		15	1
	Photophobie	Häufig	4	0
	Augenreizung		3	0
	Ulzerative Keratitis	Gelegentlich	1	1
	Infektiöse Keratitis		1	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig	25	0
	Durchfall		13	1
	Erbrechen	Häufig	7	2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Sehr häufig	23	4
	Fatigue		16	2
Untersuchungen	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Sehr häufig	21	2
	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase		11	3
	Erhöhte Kreatinphosphokinase	Häufig	5	2
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>j</sup>	Sehr häufig	21	3

<sup>a</sup> Nebenwirkungen kodiert gemäß MedDRA und klassifiziert nach Schweregrad basierend auf CTCAE v4.03.

- <sup>b</sup> Einschließlich Pneumonie und Herpes-simplex-Pneumonie.
- <sup>c</sup> Einschließlich Thrombozytopenie und verringerte Thrombozytenzahl.
- <sup>d</sup> Einschließlich Lymphopenie und verringerte Lymphozytenzahl.
- <sup>e</sup> Einschließlich Leukopenie und verringerte Leukozytenzahl.
- <sup>f</sup> Einschließlich Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl.
- <sup>g</sup> Basierend auf Augenuntersuchungen als Veränderungen des Hornhautepithels mit oder ohne Symptome charakterisiert.
- <sup>h</sup> Einschließlich Doppelsehen, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und Sehverschlechterung.
- <sup>i</sup> Einschließlich trockene Augen, Augenbeschwerden und Augenjucken.
- <sup>j</sup> Einschließlich Ereignisse, die vom Prüfarzt als mit der Infusion im Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Zu Infusionsreaktionen zählen, jedoch nicht ausschließlich, Pyrexie, Schüttelfrost, Diarrhö, Übelkeit, Asthenie, Hypertonie, Lethargie und Tachykardie.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Korneale Nebenwirkungen

Nebenwirkungen an der Hornhaut wurden in der Studie 205678 bei der Sicherheitspopulation (n = 218) untersucht, die Patienten einschloss, die mit 2,5 mg/kg KG (n = 95) behandelt wurden. Ereignisse mit Beeinträchtigung der Augen traten bei 74 % der Patienten auf, und die häufigsten Nebenwirkungen waren eine Keratopathie oder mikrozystenartige Epithelveränderungen der Hornhaut [bei der Augenuntersuchung identifiziert, mit oder ohne Symptome] (71 %), verschwommenes Sehen (25 %) und Symptome trockener Augen (15 %). Ein verminderter Visus von schlechter als 0,4 auf dem besser sehenden Auge wurde bei 18 % und ein Visus von 0,1 oder schlechter auf dem besser sehenden Auge bei 1 % der mit Belantamab-Mafodotin behandelten Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Befunden an der Hornhaut Grad 2 oder darüber (bestkorrigierte Sehschärfe oder Keratopathie oder Augenuntersuchungen) betrug 36 Tage (Bereich: 19 bis 143 Tage). Die mediane Zeit bis zur Rückbildung dieser Befunde an der Hornhaut betrug 91 Tage (Bereich: 21 bis 201 Tage). Hornhautbefunde im Sinne einer Keratopathie führten bei 47 % der Patienten zu Dosisverzögerungen und bei 27 % der Patienten zu Dosisreduktionen. Drei Prozent der Patienten beendeten die Behandlung aufgrund von okularen Ereignissen.

### Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien betrug die Inzidenz infusionsbedingter Reaktionen (Infusion-Related Reactions = IRRs) mit 2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin 21 % und die meisten (90 %) traten während der ersten Infusion auf. Die meisten IRRs wurden als Grad 1 (6 %) und Grad 2 (12 %) angegeben, während bei 3 % IRRs Grad 3 auftraten. Schwere IRRs wurden bei 4 % der Patienten berichtet und beinhalteten Symptome von Pyrexie und Lethargie. Die mediane Zeit bis zum Auftreten und die mediane Dauer des ersten Auftretens einer IRR betrug einen Tag. Ein Patient (1%) beendete die Behandlung aufgrund von IRRs, nachdem bei der ersten und zweiten Infusion IRRs Grad 3 auftraten. Es wurden keine IRRs Grad 4 oder 5 berichtet.

### Thrombozytopenie

Thrombozytopenien (Thrombozytopenie und verringerte Thrombozytenzahl) traten bei 38 % der Patienten auf, die mit 2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin behandelt wurden. Thrombozytopenien Grad 2 traten bei 3 % der Patienten auf, Grad 3 bei 9 % und Grad 4 bei 13 %. Blutungen Grad 3 traten bei 2 % der Patienten auf und es wurden keine Grad 4 oder 5 Ereignisse berichtet.

### Infektionen

Infektionen der oberen Atemwege wurden während des gesamten klinischen Programms häufig berichtet und waren meist leicht bis mittelschwer (Grad 1 bis 3), wobei sie bei 9 % der Patienten

auftraten, die mit 2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin behandelt wurden. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen von Infektionen der oberen Atemwege berichtet. Pneumonie war die häufigste Infektion, die bei 11 % der mit 2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin behandelten Patienten berichtet wurde. Lungenentzündung war auch die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung, die von 7 % der Patienten berichtet wurde. Infektionen mit tödlichem Ausgang waren in erster Linie auf eine Pneumonie zurückzuführen (1 %).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen in klinischen Studien vor.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Belantamab-Mafodotin. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient im Hinblick auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es sollte unverzüglich eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC39.

#### Wirkmechanismus

Belantamab-Mafodotin ist ein humanisierter monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper, der mit einem Zytotoxikum (Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F (mcMMAF)) konjugiert ist. Belantamab-Mafodotin bindet an Zelloberflächen-BCMA und wird schnell internalisiert. Sobald es sich in der Tumorzelle befindet, wird das Zytotoxikum freigesetzt und unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk. Dies führt zum Zellzyklus-Arrest und zur Apoptose. Der Antikörper verbessert die Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen, die Tumorzellen durch eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität und Phagozytose abtöten. Die von Belantamab-Mafodotin induzierte Apoptose wird von Markern des immunogenen Zelltods begleitet, was zu einer adaptiven Immunreaktion auf Tumorzellen beitragen könnte.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Kardiale Elektrophysiologie*

Basierend auf einer Exposure-QT<sub>c</sub>-Analyse hatte Belantamab-Mafodotin bei der empfohlenen Dosis von 2,5 mg/kg alle drei Wochen keine signifikante QT<sub>c</sub>-Verlängerung (> 10 ms).

#### Immunogenität

In klinischen Studien bei Patienten mit multiplem Myelom wurden < 1 % der Patienten (2/274) nach Erhalt von Belantamab-Mafodotin positiv auf Antikörper gegen Belantamab-Mafodotin getestet. Einer der zwei Patienten wurde positiv auf neutralisierende Antikörper gegen Belantamab-Mafodotin getestet.

## Klinische Wirksamkeit

Die Studie 205678 war eine unverblindete, zweiarmige, multizentrische Phase-II-Studie, die Belantamab-Mafodotin als Monotherapie bei Patienten mit multiplem Myelom, die nach Behandlung mit mindestens 3 vorherigen Therapien ein Rezidiv entwickelt hatten und die refraktär gegenüber einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper alleine oder in Kombination waren, untersuchte. Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie sich einer autologen Stammzellentransplantation unterzogen hatten oder für eine Transplantation als nicht geeignet erachtet wurden und eine messbare Erkrankung gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) hatten.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder 2,5 mg/kg (N = 97) oder 3,4 mg/kg (N = 99) Belantamab-Mafodotin durch intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (siehe Tabelle 4).

Die im Folgenden aufgeführten Daten stammen aus der 2,5 mg/kg Kohorte, welche die empfohlene therapeutische Dosis, basierend auf einer Gesamtbewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, erhielten (siehe Abschnitt 4.2).

**Tabelle 4: Demographische Daten zu Therapiebeginn und Krankheits-Charakteristika**

Charakteristika zu Therapiebeginn		2,5 mg/kg KG (N = 97)
Alter	Median (Bereich)	65,0 (39 – 85)
	Interquartiler Bereich	60 – 70
Geschlecht	Männlich	51 (53 %)
	Weiblich	46 (47 %)
ECOG zu Therapiebeginn	0/1	33 %, 50 %
	2	17 %
ISS-Stadium bei Screening	II	33 (34 %)
	III	42 (43 %)
Zytogenetisches Risiko	Hohes Risiko*	26 (27 %)
Zahl der vorangegangenen Linien	Medianer	7
	Bereich	(3 – 21)
Dauer der Exposition	Medianer	9 Wochen
	Bereich	(2 – 75)
Behandlungszyklen	Medianer	3
	Bereich	(1 – 17)

\*Zytogenetische Faktoren mit hohem Risiko [positiv für t(4;14), t(14;16) oder 17p13del]

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrates, die von einem unabhängigen Prüfungsausschuss (IRC) basierend auf den IMWG Uniform Response Criteria für multiple Myelome bewertet wurde. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Studie 205678.

**Tabelle 5. Die Wirksamkeit von BLENREP bei Patienten mit multiplem Myelom in der Studie 205678**

<b>Klinisches Ansprechen</b>	<b>2,5 mg/kg KG (N = 97)</b>
Gesamtansprechrates (ORR), % (97,5 % KI)	32 % (22; 44)
Stringentes vollständiges Ansprechen (sCR), n (%)	2 (2 %)
Vollständiges Ansprechen (CR), n (%)	5 (5 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR), n (%)	11 (11 %)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	13 (13 %)
Klinische Ansprechrates*, n (%) (95 % KI)	36 (26,6; 46,5)
Mediane Ansprechdauer in Monaten (95 % KI)	11 (4,2 bis Nicht erreicht)
Wahrscheinlichkeit der Aufrechterhaltung des Ansprechens nach 12 Monaten (95 % KI)	0,50 (0,29; 0,68)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen in Monaten (95 % KI)	1,5 (1,0; 2,1)
Mediane Zeit bis zum besten Ansprechen in Monaten (95% KI)	2,2 (1,5; 3,6)
Medianes Gesamtüberleben (OS) in Monaten (95 % KI)	13,7 (9,9 bis Nicht erreicht)
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95 % KI)	0,57 (0,46; 0,66)

\*Klinische Ansprechrates: sCR + CR + VGPR + PR + Minimales Ansprechen

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BLENREP eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Höchstkonzentration von Belantamab-Mafodotin zeigte sich zum oder kurz nach Ende der Infusion, während die cys-mcMMAF-Konzentrationen ihren Höhepunkt etwa 24 Stunden nach der Verabreichung erreichten. Die geometrischen mittleren  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-tau)}$ -Konzentrationen von Belantamab-Mafodotin betragen 43 µg/ml bzw. 4.666 µg.h/ml. Die geometrischen mittleren  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-168h)}$ -Konzentrationen von cys-mcMMAF betragen 0,90 ng/ml bzw. 84 ng.h/ml.

## Verteilung

Das mittlere Steady-State-Volumen der Verteilung von Belantamab-Mafodotin betrug 10,8 l.

## Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass der monoklonale Antikörper-Anteil von Belantamab-Mafodotin durch ubiquitäre proteolytische Enzyme einer Proteolyse in kleine Peptide und individuelle Aminosäuren unterzogen wird. Cys-mcMMAF hatte in Studien zur Inkubation der humanen hepatischen S9-Fraktion eine begrenzte metabolische Clearance.

## Arzneimittelwechselwirkungen

*In-vitro*-Studien wiesen nach, dass cys-mcMMAF ein Substrat für die organischen aniontransportierenden Polypeptide (OATP)1B1 und OATP1B3, das Multidrug-Resistance-Related-Protein (MRP) 1, MRP2, MRP3 und die Gallensalzexportpumpe (bile salt export pump = BSEP) sowie ein mögliches Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) ist.

## Elimination

Belantamab-Mafodotin wurde langsam mit einer Gesamtplasma-Clearance von 0,92 l/Tag und einer terminalen Halbwertszeit von 12 Tagen eliminiert. Im Laufe der Zeit wurde die Clearance auf 0,72 l/Tag mit einer Eliminationshalbwertszeit von 14 Tagen gesenkt. Prädosiskonzentrationen des cys-mcMMAF lagen bei jeder Dosis typischerweise unter der Quantifizierungsgrenze (0,05 ng/ml).

In einer Tierstudie wurden ca. 83 % der radioaktiven Dosis in den Fäzes ausgeschieden; die Ausscheidung über den Urin (ca. 13 %) spielte eine untergeordnete Rolle; intaktes cys-mcMMAF wurde im humanen Urin ohne den Nachweis anderer MMAF-Metaboliten detektiert.

## Linearität/Nicht-Linearität

Belantamab-Mafodotin weist über den empfohlenen Dosierungsbereich eine dosisproportionale Pharmakokinetik mit einer mit der Zeit abnehmenden Clearance auf.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Es wurden keine formalen Studien bei älteren Patienten durchgeführt. Alter war keine signifikante Ko-Variate in den pharmakokinetischen Populationsanalysen.

### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Nierenfunktion war keine signifikante Ko-Variate in den pharmakokinetischen Populationsanalysen, die Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung einschlossen.

### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Leberfunktion war keine signifikante Ko-Variate in den pharmakokinetischen Populationsanalysen, die Patienten mit normaler Leberfunktion oder leichter Leberfunktionsstörung einschlossen.

### *Körpergewicht*

In pharmakokinetischen Populationsanalysen war Körpergewicht eine signifikante Ko-Variate.  $C_{1\text{tau}}$  von Belantamab-Mafodotin wurde bei einem Körpergewicht von 100 kg mit +10 % (+20 % für 130 kg) und bei einem Körpergewicht von 55 kg mit -10 % (-20 % für 40 kg) im Vergleich zum typischen Patienten (75 kg) prognostiziert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Tiertoxikologie und/oder -pharmakologie

In nicht-klinischen Studien waren die Hauptbefunde bezüglich unerwünschter Ereignisse (mit direktem Zusammenhang mit Belantamab-Mafodotin) bei Ratten und Affen bei Expositionen, die  $\geq$  dem 1,2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2,5 mg/kg entsprechen, erhöhte Leberenzyme, die manchmal bei  $\geq 10$  bzw.  $\geq 3$  mg/kg mit einer hepatozellulären Nekrose assoziiert waren, und Anstiege bei den Alveolar-Makrophagen im Zusammenhang mit eosinophilem Material in den Lungen bei  $\geq 3$  mg/kg (nur Ratten). Die meisten Befunde bei Tieren wiesen einen Zusammenhang mit dem zytotoxischen Arzneimittel-Konjugat auf, die in Hoden und Lungen beobachteten histopathologischen Veränderungen waren in Ratten nicht reversibel.

Einzelzellnekrosen im Hornhautepithel und/oder erhöhte Mitoseraten der Hornhautepithelzellen wurden bei Ratten und Kaninchen beobachtet. Belantamab-Mafodotin gelangte im gesamten Körper durch einen Mechanismus in die Zellen, der nicht mit der BCMA-Rezeptorexpression auf der Zellmembran in Zusammenhang steht.

### Karzinogenität/Mutagenität

Belantamab-Mafodotin war in einem *In-vitro*-Screeningassay mit humanen Lymphozyten in Übereinstimmung mit der pharmakologischen Wirkung der cys-mcMMAF-vermittelten Unterbrechung der Mikrotubuli, die eine Aneuploidie verursacht, genotoxisch. Es wurden keine Studien zur Karzinogenität oder definitiven Genotoxizität von Belantamab-Mafodotin durchgeführt.

### Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um die potenziellen Wirkungen von Belantamab-Mafodotin auf die Reproduktion oder Entwicklung zu bewerten. Der Wirkmechanismus besteht darin, dass sich schnell teilende Zellen abgetötet werden, was Auswirkungen auf einen Embryo in der Entwicklung haben würde, da dieser sich schnell teilende Zellen aufweist. Es besteht auch ein potenzielles Risiko für vererbare Veränderungen über die Aneuploidie in weiblichen Keimzellen.

Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane wurden bei Tieren bei Dosen in einer Höhe von  $\geq 10$  mg/kg beobachtet, was in etwa einem 4-Fachen der klinischen Dosis entspricht. Luteinisierte anovulatorische Follikel wurden in den Eierstöcken von Ratten nach 3 wöchentlichen Dosen beobachtet. Unerwünschte Befunde bei männlichen Fortpflanzungsorganen von Ratten, die nach wiederholten Dosisgaben fortschritten, umfassten eine deutliche Degeneration/Atrophie der Hodenkanälchen, die sich im Allgemeinen nach Absetzen der Dosen nicht zurückbildete.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat  
Zitronensäure  
Trehalose-Dihydrat  
Dinatriumedetat  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate.

#### Rekonstituierte Lösung

Die rekonstituierte Lösung kann bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) oder in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) bis zu 4 Stunden aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

#### Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, kann die verdünnte Lösung in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) vor der Verabreichung bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur aufwärmen lassen.

Die verdünnte Infusionslösung kann bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) maximal 6 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) aufbewahrt werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Brombutylgummi-Stopfen und Aluminium-Versiegelung mit einem abnehmbaren Deckel aus Kunststoff. Sie enthält 100 mg Pulver.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Zubereitung der Infusionslösung

BLNREP ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Es sollten angemessene Verfahren zur Handhabung befolgt werden. Zur Rekonstitution und Verdünnung der Dosislösung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

Die empfohlene Dosis für BLNREP beträgt 2,5 mg/kg, verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen.

Die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der Lösung und die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen müssen basierend auf dem aktuellen Körpergewicht (kg) des Patienten berechnet werden.

#### Rekonstitution

1. Die Durchstechflasche(n) mit BLNREP aus dem Kühlschrank nehmen und etwa 10 Minuten auf Raumtemperatur aufwärmen lassen.

2. Jede Durchstechflasche mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um eine Konzentration von 50 mg/ml zu erhalten. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, damit sich das Pulver besser auflöst. Nicht schütteln.
3. Die rekonstituierte Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen hin überprüfen. Die rekonstituierte Lösung sollte eine klare bis opaleszierende, farblose bis gelb-braune Flüssigkeit sein. Die rekonstituierte Durchstechflasche verwerfen, wenn Fremdpartikel festgestellt werden, bei denen es sich nicht um durchsichtige bis weiße eiweißartige Partikel handelt.

#### Verdünnungsanweisungen für die intravenöse Anwendung

1. Das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus den einzelnen Durchstechflaschen entnehmen.
2. Die benötigte Menge von BLENREP in den Infusionsbeutel geben, der 250 ml 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Überkopfdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte 0,2 mg/ml bis 2 mg/ml betragen. NICHT SCHÜTTELN.
3. Jegliche nicht verwendete rekonstituierte Lösung von BLENREP, die in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, verwerfen.

Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, kann sie in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) vor der Verabreichung bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur aufwärmen lassen. Die verdünnte Infusionslösung kann bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) maximal 6 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) aufbewahrt werden.

#### Anweisungen zur Verabreichung

1. Die verdünnte Lösung durch intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten mithilfe eines Infusionssets aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin verabreichen.
2. Eine Filtration der verdünnten Lösung ist nicht erforderlich. Wenn die verdünnte Lösung jedoch gefiltert wird, wird ein Filter aus Polyethersulfon (PES) empfohlen.

#### Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1474/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Das Schulungsprogramm hat das Ziel, Hämatologen/Onkologen, Ophthalmologen und Patienten zu unterstützen, die mit Belantamab-Mafodotin verbundenen kornealen Risiken zu verstehen, so dass korneale Untersuchungsbefunde und/oder Änderungen des Visus umgehend identifiziert und entsprechend der Produktinformationstexte behandelt werden können.

Vor dem Inverkehrbringen von BLENREP (Belantamab-Mafodotin) in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen BLENREP (Belantamab-Mafodotin) in den Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuer, die BLENREP (Belantamab-Mafodotin) erwartungsgemäß verschreiben, ausgeben und erhalten werden, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. von Fachärzten erhalten:

- Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe (einschließlich Hämatologen/Onkologen/Ophthalmologen):
  - Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen
  - Leitfaden zur Augenuntersuchung
- Schulungsmaterialien für Patienten
  - Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen
  - Patientenkarte und Apothekenkarte für Augentropfen
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage

### **Aufzunehmende Kernelemente**

#### Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Angehörige der Gesundheitsberufe wird folgende Kerninformationen enthalten:

Relevante Informationen zum Sicherheitsrisiko Keratopathie oder mikrozystenartiger Epithelveränderungen der Hornhaut:

- Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung Nebenwirkungen an der Hornhaut auftreten können.
- Patienten mit trockenen Augen in der Anamnese sind anfälliger für Veränderungen des Hornhautepithels

Details darüber, wie die Sicherheitsrisiken, die durch die Risiko-Minimierungsmaßnahmen adressiert werden, durch angemessene Überwachung minimiert werden:

- Augenärztliche Untersuchungen, einschließlich der Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung, sollten vor Behandlungsbeginn, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und falls während der Behandlung klinisch angezeigt, durchgeführt werden.
- Bei Patienten mit einer Keratopathie mit oder ohne Veränderungen der Sehschärfe kann je nach Schweregrad des Befundes eine Dosisänderung (Verzögerung oder Reduktion) oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein
- Die Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen, soll betont werden.

### Wesentliche Informationen, die bei der Beratung des Patienten vermittelt werden sollten:

- Allen Patienten sollte geraten werden, während der Behandlung viermal täglich konservierungsfreie Tränenersatzmittel (TEM) zu verwenden.
- Patienten sollten bis zum Ende der Behandlung vermeiden, Kontaktlinsen zu tragen.
- Patienten sollten ihren Hämatologen/Onkologen konsultieren, wenn korneale Nebenwirkungen auftreten.
- Patienten, die von kornealen Symptomen berichten, sollten an den Augenarzt überwiesen werden.
- Alle Patienten sollten drauf hingewiesen werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist.

### Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe

#### Anatomie und Physiologie des Auges:

- Bilder des Auges werden mit Beurteilung zur Verfügung gestellt.
- Eine Keratopathie wird auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse sowie anhand von Patientenberichten charakterisiert.

#### Erläuterung von Augenuntersuchungen:

- Die Durchführung von Spaltlampenuntersuchungen liefert detaillierte Informationen über die anatomischen Strukturen des Auges. Sie können helfen, eine Reihe von Erkrankungen zu erkennen, darunter auch eine Keratopathie oder mikrozystenartige Epithelveränderungen der Hornhaut (wie bei Augenuntersuchungen festgestellt).
- Die Beschreibung der Sehschärfe ist ein Maß für die Fähigkeit des visuellen Systems, feine Unterscheidungen in der visuellen Umgebung zu erkennen.
- Die bestkorrigierte Sehschärfe bezieht sich auf die Sehschärfe, die mit einer Korrektur (wie z. B. einer Brille) erreicht wird, gemessen auf der Standard-Optotypentafel, monookular und binokular.
- Zusammenfassung des Visus (1,0 vs. < 1,0) und wie ein Wert von weniger als 1,0 von den Patienten korrigiert und damit umgegangen werden kann.

#### *Leitfaden zur Augenuntersuchung:*

- Enthält wichtige Informationen zu kornealen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Belantamab-Mafodotin, zum Umgang mit den Nebenwirkungen sowie Anweisungen, um die Kommunikation zwischen dem behandelnden Arzt und dem Augenarzt des Patienten zu erleichtern.

#### Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Patienten

Der Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Patienten wird folgende Kerninformationen enthalten:

- Während der Behandlung können korneale Nebenwirkungen auftreten. Patienten, die schon in der Vergangenheit trockene Augen hatten, sind anfälliger für Veränderungen des Hornhautepithels.
- Augenuntersuchungen, einschließlich der Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung, werden vor der ersten Behandlung, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und falls während der Behandlung klinisch angezeigt, durchgeführt.
- Bei Patienten, bei denen eine Keratopathie mit und ohne Änderungen der Sehschärfe auftritt, kann je nach Schweregrad der Befunde eine Dosisänderung (Verzögerung und/oder Reduktion) oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

- Aufforderung, den Hämatologen/Onkologen über Seh- oder Augenprobleme in der Vergangenheit zu informieren.
- Hinweis auf Beachtung der Packungsbeilage.

Eine Beschreibung des Risikos sowie der Anzeichen und Symptome einer Keratopathie:

- Wenn Sie während der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin Veränderungen Ihrer Sehkraft feststellen, kontaktieren Sie Ihren Hämatologen/Onkologen. Zu den Symptomen gehören die folgenden:
  - Rötung, Trockenheit, Juckreiz, Brennen oder Gefühl von Sand oder Staub in den Augen
  - Lichtempfindlichkeit
  - Verschwommenes Sehen
  - Schmerzen in den Augen
  - Übermäßiges Tränen der Augen
- Wenn Sie nach Behandlungsbeginn Veränderungen in Ihrem Sehvermögen oder Ihren Augen feststellen (die Veränderungen haben sich seit Ihrem letzten Termin verbessert, sind gleich geblieben oder haben sich verschlechtert), kontaktieren Sie Ihren Hämatologen/Onkologen.
- Ihr Arzt wird Sie bitten, während der Behandlung Augentropfen, sogenannte konservierungsfreie Tränenersatzmittel (TEM), zu verwenden. Sie sollten sie wie angewiesen anwenden.

Patientenpass

- Die Patientenkarte weist darauf hin, dass der Patient mit Belantamab-Mafodotin behandelt wird, und enthält die Kontaktinformationen des Hämatologen/Onkologen und des Augenarztes.
- Patienten sollten die Karte Ihrem medizinischen Fachpersonal bei den Folgebesuchen vorlegen.

Apothekenkarte für Augentropfen

- Patienten sollten die Apothekenkarte Ihrem Apotheker vorlegen, um Augentropfen, die konservierungsfreie Tränenersatzmittel (TEM) genannt werden, zu finden und wie angewiesen anzuwenden.

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von BLENREP bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie DREAMM-2 (205678) einreichen, in der die Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin bei Patienten mit multiplem Myelom, die drei oder mehr Behandlungslinien hatten und refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator sind und bei einem Anti-CD38-Antikörper versagt haben, untersucht wird.	April 2021

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von BLENREP bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie DREAMM-3 (207495) einreichen, in der die Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pomalidomid plus niedrigdosiertem Dexamethason (Pom/Dex) bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem multiplen Myelom verglichen wird.	Juli 2024
---	-----------

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BLNREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Belantamab-Mafodotin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Belantamab-Mafodotin (50 mg/ml nach Rekonstitution).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumcitrat, Zitronensäure, Trehalose-Dihydrat, Dinatriumedetat, Polysorbat 80.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Infusion nach Rekonstitution und Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum einmaligen Gebrauch.

Zum Öffnen hier drücken

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: mit Vorsicht handhaben.

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Verw. bis:

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1474/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BLNREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat

Belantamab-Mafodotin

i.v.

Zytotoxisch

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**EXP**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**Lot**

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

100 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### **BLNREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** Belantamab-Mafodotin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist BLNREP und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor BLNREP bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird BLNREP verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BLNREP aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist BLNREP und wofür wird es angewendet?**

BLNREP enthält den Wirkstoff **Belantamab-Mafodotin**, der aus einem *monoklonalen Antikörper* besteht und mit einem Anti-Krebs-Mittel verbunden ist, der die Zellen des multiplen Myeloms abtöten kann. Der monoklonale Antikörper ist ein Protein, das dahingehend entwickelt wurde, die Myelomzellen in Ihrem Körper zu finden und an sie zu binden. Sobald der Antikörper an die Krebszelle bindet, wird das Anti-Krebs-Mittel freigesetzt und tötet die Krebszelle ab.

BLNREP wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die an einem Krebs des Knochenmarks leiden, dem sogenannten multiplen Myelom.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor BLNREP bei Ihnen angewendet wird?**

**Sie sollten BLNREP nicht erhalten,**

- wenn Sie allergisch gegen Belantamab-Mafodotin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.  
→ **Halten Sie mit Ihrem Arzt Rücksprache**, wenn Sie glauben, dass dies auf Sie zutrifft.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

##### **Augenprobleme**

BLNREP kann zu trockenen Augen, verschwommenem Sehen oder anderen Problemen mit den Augen führen.

Sie sollten sich vor dem Beginn der ersten Behandlung und vor den anschließenden drei Zyklen mit BLNREP einer Augenuntersuchung durch einen qualifizierten Augenarzt unterziehen. Ihr Arzt kann

während der Behandlung mit BLENREP weitere Augenuntersuchungen anfordern. Auch wenn Ihre Sehkraft in Ordnung zu sein scheint, ist es wichtig, dass Sie Ihre Augen während der Behandlung mit BLENREP untersuchen lassen, da einige Veränderungen ohne Symptome auftreten können und nur bei einer Augenuntersuchung zu sehen sind.

➔ **Tragen Sie keine Kontaktlinsen**, solange Sie in Behandlung sind.

Ihr Arzt wird Sie auffordern, während der Behandlung Augentropfen, sogenannte *konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel (TEM)*, mindestens viermal täglich anzuwenden, um die Augen zu befeuchten und zu benetzen. Sie sollten diese den Anweisungen entsprechend anwenden.

Wenn Sie Veränderungen Ihrer Sehkraft feststellen, kann Ihr Arzt die Behandlung mit BLENREP unterbrechen oder die Dosis anpassen oder Sie bitten, einen Augenarzt aufzusuchen. Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit BLENREP zu beenden.

➔ **Wenden Sie sich an Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Probleme mit den Augen auftreten.

### **Ungewöhnliche blaue Flecken und Blutungen**

BLENREP kann die Anzahl von Blutzellen, die als *Thrombozyten* bezeichnet werden und zur Gerinnung Ihres Blutes beitragen, verringern.

Zu den Symptomen niedriger Thrombozytenzahlen (*Thrombozytopenie*) zählen:

- ungewöhnliche blaue Flecken unter der Haut,
- längeres als übliches Bluten nach einem Test,
- Nasenbluten oder Zahnfleischbluten oder schwerere Blutungen.

Ihr Arzt wird Sie auffordern, vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit BLENREP einen Bluttest durchführen zu lassen, um zu prüfen, ob Ihre Thrombozyten Spiegel normal sind.

➔ **Teilen Sie Ihrem Arzt mit**, wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder blaue Flecken oder jegliche andere Symptome, die Ihnen Sorgen bereiten, entwickeln.

### **Infusionsbedingte Reaktionen**

BLENREP wird über einen Tropf (*Infusion*) in eine Vene verabreicht. Einige Menschen, die Infusionen erhalten, entwickeln *infusionsbedingte Reaktionen*.

➔ Siehe „Infusionsbedingte Reaktionen“ in Abschnitt 4.

Wenn Sie in der Vergangenheit eine Reaktion auf eine Infusion mit BLENREP oder einem anderen Arzneimittel hatten,

➔ **sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal**, bevor Sie eine weitere Infusion erhalten.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Anwendung von BLENREP zusammen mit anderen Arzneimitteln**

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

## Schwangerschaft und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden,

→ **sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind:

- wird Ihr Arzt Sie auffordern, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, bevor Sie die Behandlung mit BLENREP beginnen.
- müssen Sie während der Behandlung und über einen Zeitraum von 4 Monaten nach der letzten Dosis BLENREP eine wirksame **Verhütungsmethode** anwenden.

Frauen, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden und einen Kinderwunsch haben, wird empfohlen, eine Fruchtbarkeitsberatung in Anspruch zu nehmen und Optionen zum Einfrieren von Eizellen/Embryonen vor der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Wenn Sie ein zeugungsfähiger Mann sind,

- müssen Sie während der Behandlung und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis BLENREP eine wirksame **Verhütungsmethode** anwenden.

Männer, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einfrieren und lagern zu lassen.

## Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung und über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Dosis BLENREP nicht stillen.

Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Sprechen Sie darüber mit Ihrem Arzt.

## Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BLENREP kann Probleme mit der Sehschärfe verursachen, was einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben kann.

→ **Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen**, es sei denn, Sie sind sicher, dass Ihre Sehkraft nicht beeinträchtigt ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## BLENREP enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie wird BLENREP verabreicht?

Ihr Arzt entscheidet welche Dosis BLENREP richtig ist. Die Dosis wird auf Grundlage Ihres Körpergewichts berechnet.

Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 mg BLENREP pro Kilogramm Körpergewicht (KG). Sie wird von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal alle drei Wochen über einen Tropf in eine Vene (*intravenöse Infusion*) verabreicht.

Vor der Infusion sollten Sie benetzende und feuchtigkeitsspendende Augentropfen (konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel) anwenden. Sie sollten eine mindestens viermal tägliche Anwendung der Augentropfen während der gesamten Behandlung mit BLENREP fortsetzen.

## Wenn bei Ihnen eine größere Menge von BLENREP als beabsichtigt verabreicht wurde

Dieses Arzneimittel wird von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht. Im unwahrscheinlichen Fall, dass Ihnen zu viel von dem Arzneimittel verabreicht wurde (eine Überdosierung), wird Ihr Arzt Sie im Hinblick auf Nebenwirkungen untersuchen.

## Wenn eine Dosis von BLENREP ausgelassen wird

Es ist sehr wichtig, dass Sie all Ihre Termine wahrnehmen, um sicherzustellen, dass Ihre Behandlung wirkt. Wenn Sie einen Termin verpassen, vereinbaren Sie schnellstmöglich einen neuen Termin.

- ➔ Setzen Sie sich sobald wie möglich mit Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenhaus in Verbindung, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### Infusionsbedingte Reaktionen

Einige Menschen können allergieähnliche Reaktionen entwickeln, wenn sie eine Infusion erhalten. Diese treten in der Regel innerhalb von Minuten oder Stunden auf, können sich aber auch bis zu 24 Stunden nach der Behandlung entwickeln.

Zu den Symptomen zählen:

- Hitzegefühl
  - Schüttelfrost
  - Fieber
  - Schwierigkeiten beim Atmen
  - schneller Herzschlag
  - Abfall des Blutdrucks.
- ➔ **Begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung**, wenn Sie glauben, eine solche Reaktion bei sich festzustellen.

### Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre medizinische Fachkraft, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen feststellen:

**Sehr häufig:** können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Augenprobleme, einschließlich Störungen der Hornhaut des Auges (*Keratopathie*), verschwommenes Sehen und trockene Augen.  
➔ **Lesen Sie die Informationen** unter „Augenprobleme“ in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage.
- niedrige Zahlen eines Blutzelltyps, der als Thrombozyten bezeichnet wird und zur Blutgerinnung beiträgt (*Thrombozytopenie*), was zu ungewöhnlichen blauen Flecken und Blutungen führt.  
➔ **Lesen Sie die Informationen** unter „Ungewöhnliche blaue Flecken und Blutungen“ in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage.
- Lungenentzündung (*Pneumonie*)
- Fieber
- niedrige Zahl roter Blutzellen, die Sauerstoff im Blut transportieren (*Anämie*), was zu Schwäche und Ermüdung führt.
- niedrige Zahl weißer Blutzellen im Blut (*Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie*).
- anormale Blutwerte der Leberenzyme, die auf Leberprobleme hinweisen (*Aspartataminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase*)
- Übelkeit

- Müdigkeit (*Erschöpfung*)
- Durchfall

**Häufig:** können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Erkältung oder erkältungsähnliche Symptome wie Husten, laufende Nase oder Halsschmerzen
- Erbrechen
- anormale Werte der Kreatinin-Phosphokinase
- Lichtempfindlichkeit (Photophobie)
- Augenreizung

**Gelegentlich:** können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Verletzung der Hornhaut, möglicherweise mit Infektion (*ulzerative und infektiöse Keratitis*)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist BLENREP aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ oder „Verw. bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was BLENREP enthält**

Der Wirkstoff ist Belantamab-Mafodotin. Eine Durchstechflasche mit dem Pulver enthält 100 mg Belantamab-Mafodotin. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 50 mg Belantamab-Mafodotin pro ml.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat, Zitronensäure, Trehalose-Dihydrat, Dinatriumedetat und Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2 „BLENREP enthält Natrium“).

### **Wie BLENREP aussieht und Inhalt der Packung**

BLENREP ist als weißes bis gelbes Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummi-Stopfen und einem abnehmbaren Deckel aus Kunststoff erhältlich. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: +385 1 6051999

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

<----->

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

### **Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Anwendung und Handhabung, Rekonstitution und Verabreichung**

Die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels sollten eindeutig in der Patientenakte erfasst werden.

#### Zubereitung der Infusionslösung

BLNREP ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Es sollten angemessene Verfahren zur Handhabung befolgt werden. Zur Rekonstitution und Verdünnung der Dosierlösung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

Die empfohlene Dosis für BLNREP beträgt 2,5 mg/kg KG, verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen.

Die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der Lösung und die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen ist auf Grundlage des aktuellen Körpergewichts (in kg) des Patienten zu berechnen.

#### Rekonstitution

1. Die Durchstechflasche(n) mit BLNREP aus dem Kühlschrank nehmen und dieser/n etwa 10 Minuten ermöglichen Raumtemperatur anzunehmen.
2. Jede Durchstechflasche mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um eine Konzentration von 50 mg/ml zu erhalten. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, damit sich das Pulver besser auflöst. Nicht schütteln.
3. Die rekonstituierte Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen hin überprüfen. Die rekonstituierte Lösung sollte eine klare bis opaleszierende, farblose bis gelb-braune Flüssigkeit sein. Die rekonstituierte Durchstechflasche verwerfen, wenn Fremdpartikel festgestellt werden, bei denen es sich nicht um durchsichtige bis weiße, eiweißartige Partikel handelt.

#### Verdünnungsanweisungen für die intravenöse Anwendung

1. Das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus den einzelnen Durchstechflaschen entnehmen.
2. Die benötigte Menge von BLNREP in den Infusionsbeutel geben, der 250 ml 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Überkopfdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,2 mg/ml und 2 mg/ml betragen. NICHT SCHÜTTELN.
3. Jegliche nicht verwendete rekonstituierte Lösung von BLNREP, die in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, entsorgen.

Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, kann sie in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) vor der Verabreichung bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Verabreichung Raumtemperatur annehmen lassen. Die verdünnte Infusionslösung kann bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) maximal 6 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) aufbewahrt werden.

#### Anweisungen für die Verabreichung

1. Die verdünnte Lösung durch intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten mithilfe eines Infusionssets aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin verabreichen.
2. Eine Filtration der verdünnten Lösung ist nicht erforderlich. Wenn die verdünnte Lösung jedoch gefiltert wird, wird ein Filter aus Polyethersulfon (PES) empfohlen.

## Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### **ANHANG IV**

### **SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“ UND ZUR ÄHNLICHKEIT**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

- **Ähnlichkeit**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, Blenrep dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission nicht ähnlich ist.