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

Blenrep 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody-drug conjugate*, ADC) 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.

Blenrep 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 70 mg Belantamab-Mafodotin.

Nach Rekonstitution mit 1,4 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml der Lösung 50 mg Belantamab-Mafodotin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung enthält 0,28 mg Polysorbat 80 pro 1,4 ml entnehmbarer Lösung.

Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 100 mg Belantamab-Mafodotin.

Nach Rekonstitution mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml der Lösung 50 mg Belantamab-Mafodotin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung enthält 0,4 mg Polysorbat 80 pro 2 ml entnehmbarer Lösung.

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

Blenrep ist bei Erwachsenen zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom indiziert:

- in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben; und
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Empfohlene unterstützende Therapiemaßnahmen

Die Patienten sollten vor jeder der ersten 4 Dosen der Behandlung mit Blenrep sowie im weiteren Behandlungsverlauf, sofern klinisch angezeigt, eine ophthalmologische Untersuchung (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) durch einen Augenarzt durchführen lassen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Anwendung von Blenrep soll gemäß dem empfohlenen Zeitplan bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Blenrep wird in Kombination mit anderen Behandlungen angewendet (siehe Tabelle 1). Für andere Arzneimittel, die zusammen mit Blenrep angewendet werden, siehe Abschnitt 5.1 und die jeweilige aktuelle Fachinformation.

Tabelle 1: Empfohlener Anfangsdosierungsplan für Blenrep in Kombination mit anderen Therapien

Kombinations-Regime	**Empfohlener Anfangsdosierungsplan**
Mit Bortezomib und Dexamethason (BVd)[a] (Zyklus-Länge = 3 Wochen)	2,5 mg/kg einmal alle 3 Wochen
Mit Pomalidomid und Dexamethason (BPd) (Zyklus-Länge = 4 Wochen)	Zyklus 1: einmalig 2,5 mg/kg Ab Zyklus 2: 1,9 mg/kg einmal alle 4 Wochen

[a] Bortezomib und Dexamethason werden in den ersten 8 Zyklen verabreicht.

Wenn eine geplante Dosis von Blenrep aus anderen Gründen als Nebenwirkungen versäumt wird, wird empfohlen, die Behandlung mit Blenrep mit Beginn des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortzusetzen.

Wenn eine geplante Dosis von Blenrep aufgrund von Nebenwirkungen versäumt wird, wird empfohlen, die Behandlung mit Blenrep nach Besserung der Nebenwirkungen mit Beginn des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortzusetzen (siehe Tabelle 3).

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sind bei fast allen Patienten erforderlich, um Sicherheit und Verträglichkeit zu gewährleisten. Dosisreduktionsstufen für Blenrep sind in Tabelle 2 aufgeführt. Empfohlene Anpassungen zum Nebenwirkungsmanagement sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 2: Dosisreduktionsplan für Blenrep

	Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	**Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**
Empfohlener Anfangsdosierungsplan	2,5 mg/kg alle 3 Wochen	2,5 mg/kg einmal in Zyklus 1, danach 1,9 mg/kg alle 4 Wochen ab Zyklus 2
Reduzierte Dosisstufe 1	1,9 mg/kg alle 3 Wochen	1,9 mg/kg alle 8 Wochen
Reduzierte Dosisstufe 2	NA[a]	1,4 mg/kg alle 8 Wochen

NA = Nicht zutreffend.
[a] Es gibt keine reduzierte Dosisstufe 2.

Okuläre Nebenwirkungen

Okuläre Ereignisse wurden basierend auf den Ergebnissen der augenärztlichen Untersuchung bewertet, die eine Kombination aus Befunden der Hornhautuntersuchung und dem bestkorrigierten Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) umfassen. Die Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung des Patienten sollten vom behandelnden Arzt überprüft und berücksichtigt werden, bevor die Dosis von Blenrep festgelegt wird.

Die Befunde der Hornhautuntersuchung können mit oder ohne Veränderungen des bestkorrigierten Visus (BCVA) einhergehen. Die Schwere der okulären Nebenwirkungen wird durch das am stärksten betroffene Auge definiert, da beide Augen nicht unbedingt im gleichen Maße betroffen sind. Es ist wichtig, dass Ärzte bei der Erwägung von Dosisverzögerungen und -reduktionen nicht nur die Befunde der Hornhautuntersuchung, sondern auch Veränderungen der Sehschärfe und berichtete Symptome berücksichtigen.

Nach Reduktion aufgrund okulärer Nebenwirkungen soll die Dosis nicht wieder erhöht werden. Die Wiedererhöhung der Dosis nach Auftreten nicht-okulärer Nebenwirkungen hat, falls zutreffend, nach klinischem Ermessen zu erfolgen.

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	**Schweregrad[a]**	**Empfohlene Dosisanpassungen**
Okuläre Nebenwirkungen[b] (siehe Abschnitt 4.4)	Leicht (Grad 1) *Befund(e) der Hornhautuntersuchung* Leichte oberflächliche *Keratitis punctata* mit Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, mit oder ohne Symptome. *Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)* Abnahme des Visus um 1 Zeile (Snellen-Äquivalent) gegenüber dem Ausgangswert.	Die Behandlung sollte mit der aktuellen Dosierung fortgesetzt werden.

Nebenwirkung	Schweregrad[a]	Empfohlene Dosisanpassungen
	Moderat (Grad 2) *Befund(e) der Hornhautuntersuchung* Moderate oberflächliche *Keratitis punctata*, fleckenartige mikrozystenähnliche Ablagerungen, periphere subepitheliale Trübung oder eine neue periphere Trübung des Hornhautstromas. *Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)* Abnahme des Visus um 2 oder 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1 [Snellen-Index 20/200]) oder Schwerwiegend (Grad 3) *Befund(e) der Hornhautuntersuchung* Schwerwiegende oberflächliche *Keratitis punctata*, diffuse mikrozystenähnliche Ablagerungen, die die zentrale Hornhaut betreffen, zentrale subepitheliale Trübung oder eine neue zentrale Trübung des Hornhautstromas. *Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)* Abnahme des Visus um mehr als 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1 [Snellen-Index 20/200]).	Behandlung unterbrechen, bis eine Verbesserung sowohl der Befunde der Hornhautuntersuchung als auch des bestkorrigierten Visus (BCVA) auf einen Schweregrad von leicht oder besser erreicht ist. Behandlung mit reduzierter Dosisstufe 1 gemäß Tabelle 2 wieder aufnehmen. Wenn für BPd eine Toxizität vor dem Dosierungszyklus 2 festgestellt wird, die Blenrep-Dosis auf 1,9 mg/kg alle 4 Wochen für Zyklus 2 und alle nachfolgenden Zyklen reduzieren.

Nebenwirkung	Schweregrad[a]	Empfohlene Dosisanpassungen
	Defekt des Hornhautepithels wie Hornhautulzera oder Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA) auf schlechter als 0,1 (Snellen-Index 20/200) (Grad 4) *Befund(e) der Hornhautuntersuchung* Defekt des Hornhautepithels wie Hornhautulzera.[b] *Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)* Abnahme des Visus auf schlechter als 0,1 (Snellen-Index 20/200).	Behandlung unterbrechen, bis eine Verbesserung sowohl der Befunde der Hornhautuntersuchung als auch des bestkorrigierten Visus (BCVA) auf einen Schweregrad von leicht oder besser erreicht ist. Die Behandlung mit reduzierter Dosisstufe 1 für BVd bzw. reduzierter Dosisstufe 2 für BPd gemäß Tabelle 2 wieder aufnehmen. Bei Verschlechterung der Symptome und fehlendem Ansprechen auf eine angemessene Behandlung sollte ein dauerhafter Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.
Thrombozytopenie[c] (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 3	Ohne Blutung: • Für Patienten mit 2,5 mg/kg, Blenrep auf 1,9 mg/kg reduzieren. Für BVd kann in Erwägung gezogen werden, zur vorherigen Dosis zurückzukehren (falls angemessen), wenn die Thrombozytopenie auf Grad 2 oder besser zurückgeht. • Für Patienten mit 1,9 mg/kg oder niedriger, die gleiche Dosis beibehalten. Mit Blutung: • Behandlung mit Blenrep unterbrechen, bis eine Verbesserung auf Grad 2 oder besser erreicht ist. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhalten haben, Blenrep mit 1,9 mg/kg wieder aufnehmen. Für Patienten mit 1,9 mg/kg oder weniger, die gleiche Dosis wieder aufnehmen. Eine zusätzliche unterstützende Behandlung (z. B. Transfusion) in Erwägung ziehen, wie klinisch angezeigt und gemäß lokaler Praxis.
	Grad 4	Dosierung unterbrechen. Wiederaufnahme erwägen, wenn sich der Zustand auf Grad 3 oder besser erholt hat und nur, wenn zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung keine aktive Blutung vorliegt. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhielten, Blenrep mit 1,9 mg/kg wieder aufnehmen. Für Patienten, die 1,9 mg/kg oder weniger erhielten, die gleiche Dosis wieder aufnehmen.

Nebenwirkung	Schweregrad[a]	Empfohlene Dosisanpassungen
Infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 2	Die Infusion unterbrechen und unterstützend behandeln. Sobald die Symptome auf Grad 1 oder besser abgeklungen sind, die Infusion mit einer um mindestens 50 % reduzierten Infusionsrate fortsetzen und eine Prämedikation in Erwägung ziehen.
	Grad 3	Die Infusion unterbrechen und unterstützend behandeln. Sobald die Reaktion abgeklungen ist, die Dosierung mit einer langsameren Infusionsrate fortsetzen. Für zukünftige Infusionen eine Prämedikation in Betracht ziehen.
	Grad 4	Blenrep dauerhaft absetzen. • Bei anaphylaktischer oder lebensbedrohlicher Infusionsreaktion die Infusion dauerhaft absetzen und geeignete Notfallmaßnahmen einleiten.
Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.8)	Grad ≥ 3	Blenrep dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3	Die Behandlung mit Blenrep unterbrechen, bis eine Verbesserung auf Grad 1 oder besser erreicht ist. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhalten haben, Blenrep mit 1,9 mg/kg wieder aufnehmen. Für Patienten, die 1,9 mg/kg oder weniger erhalten haben, die gleiche Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von Blenrep in Erwägung ziehen. Bei Fortsetzung der Behandlung Blenrep aussetzen, bis eine Verbesserung auf Grad 1 oder besser erreicht ist. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhielten, Blenrep mit 1,9 mg/kg fortsetzen. Für Patienten, die 1,9 mg/kg oder weniger erhielten, die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.

BCVA = bestkorrigierter Visus; BPd = Blenrep mit Pomalidomid und Dexamethason;
BVd = Blenrep mit Bortezomib und Dexamethason.

[a] Nicht-okuläre Nebenwirkungen wurden nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft.

[b] Ein Hornhautdefekt kann zu Hornhautulzera führen. Diese sollten umgehend und wie klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden. Ein Hornhautulkus bedeutet per Definition ein epithelialer Defekt mit darunterliegender stromaler Infiltration.

[c] Wenn die Thrombozytopenie als krankheitsbedingt angesehen wird, nicht von Blutungen begleitet ist und sich durch Transfusionen auf > 25 x 10^9/l Thrombozyten erholt, kann die Fortsetzung der Behandlung in der aktuellen Dosierung in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (eGFR 60-89 ml/min), moderater (eGFR 30-59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, nicht dialysepflichtig) oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min, dialysepflichtig) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung empfohlen (Gesamtbilirubin größer als die obere Normgrenze [ULN] bis ≤ 1,5 × ULN und beliebige Aspartat-Transaminase [AST] oder Gesamtbilirubin ≤ ULN mit AST > ULN). Es gibt begrenzte Daten bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN bis ≤ 3,0 × ULN und beliebiger AST-Wert) oder bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3,0 × ULN und beliebiger AST-Wert), um eine Dosierungsempfehlung zu unterstützen; Blenrep sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen jegliche potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht
Blenrep wird basierend auf dem aktuellen Körpergewicht zu Beginn der Behandlung dosiert und wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von 37 bis 170 kg untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Änderungen des Körpergewichts um > 10 % während der Behandlung, ist die Dosis basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung neu zu berechnen.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine relevante Anwendung von Blenrep in der pädiatrischen Population zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom.

Art der Anwendung

Blenrep ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt und wird über eine intravenöse Infusionspumpe mit einem Infusionsset aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreicht. Im Falle einer infusionsbedingten Reaktion (*infusion-related reaction*, IRR) kann die Verabreichungszeit über 30 Minuten hinaus verlängert werden, vorausgesetzt, die gesamte Verwendungszeit, einschließlich der Vorbereitung und Verabreichung der Dosis, überschreitet nicht die zulässige Dauer von 6 Stunden.

Blenrep darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Blenrep muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Eine Filtration der verdünnten Lösung ist nicht erforderlich. Wenn die verdünnte Lösung jedoch gefiltert wird, wird ein 0,2-µm- oder 0,22-µm-Filter aus Polyethersulfon (PES) empfohlen.

Hinweise zur Verdünnung, zu Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels, zur Handhabung und Entsorgung der Durchstechflaschen, 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.

Okuläre Nebenwirkungen

Okuläre Nebenwirkungen (z. B. verschwommenes Sehen, trockenes Auge, Augenreizungen und Photophobie) wurden bei der Anwendung von Blenrep berichtet. Die am häufigsten berichteten Befunde bei der Hornhautuntersuchung umfassen oberflächliche *Keratitis punctata*, mikrozystenähnliche epitheliale Veränderungen und Trübung, mit oder ohne Veränderungen der Sehschärfe oder Symptome. Klinisch relevante Veränderungen der Sehschärfe können mit vorübergehenden Schwierigkeiten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen verbunden sein (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, vorübergehend Aktivitäten wie das Fahren oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, wenn visuelle Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.7), und jede Veränderung des Sehvermögens umgehend zu melden. Eine regelmäßige augenärztliche Überwachung wird empfohlen.

Ärzte sollten die Patienten auch ermutigen, sie über jegliche okulären Symptome zu informieren. Augenuntersuchungen, einschließlich der Beurteilung der Sehschärfe und der Spaltlampenuntersuchung, sollten vor jeder der ersten 4 Dosen von Blenrep und während der Behandlung wie klinisch indiziert durchgeführt werden.

Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel anzuwenden. Patienten sollten bis zum Ende der Behandlung keine Kontaktlinsen tragen. Verbandkontaktlinsen können unter der Anleitung eines Augenarztes verwendet werden.

Patienten, die Befunde bei der Hornhautuntersuchung (Keratopathien wie oberflächliche *Keratitis punctata* oder mikrozystenähnliche Ablagerungen) mit oder ohne Veränderungen der Sehschärfe aufweisen, können eine Dosisanpassung (Verzögerung und/oder Reduktion) oder eine Behandlungsunterbrechung je nach Schweregrad der Befunde benötigen (siehe Tabelle 3).

Fälle mit Veränderungen im subbasalen Nervenplexus der Hornhaut (z. B. Nervenfaserfragmentierung und Verlust von Nervenfasern), die zu einer Hypästhesie der Hornhaut führen, sowie Fälle von Hornhautgeschwüren (ulzerative und infektiöse Keratitis) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese sollten umgehend und soweit klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden. Die Behandlung mit Blenrep sollte unterbrochen werden, bis das Hornhautulkus abgeheilt ist (siehe Tabelle 3).

Thrombozytopenie

Thrombozytopenische Ereignisse (Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl) wurden bei der Anwendung von Blenrep berichtet. Eine Thrombozytopenie kann zu schwerwiegenden Blutungsereignissen führen, einschließlich gastrointestinaler und intrakranieller Blutungen (siehe Abschnitt 4.8).

Das große Blutbild (*complete blood counts*, CBC) mit Differentialblutbild und einschließlich Thrombozytenzahlen sollte während der gesamten Behandlung häufig überwacht werden. Patienten mit Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie oder solche, die gleichzeitig mit Antikoagulanzien behandelt werden, benötigen möglicherweise häufigere Überwachung und können mit einer Dosisverzögerung oder Dosisreduktion behandelt werden (siehe Tabelle 3). Eine unterstützende Therapie (z. B. Thrombozytentransfusionen) kann gemäß der üblichen medizinischen Praxis erfolgen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) wurden bei der Anwendung von Blenrep berichtet. Die meisten IRRs waren Grad 1 oder 2 und klangen am selben Tag ab (siehe Abschnitt 4.8). Tritt während der Verabreichung eine infusionsbedingte Reaktion des Grades 2 oder höher auf, ist je nach Schweregrad der Symptome die Infusionsrate zu reduzieren oder die Infusion zu stoppen. Eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten und die Infusion mit einer geringeren Rate fortzusetzen,

wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Wenn eine IRR des Grades 2 oder höher auftritt, ist eine Prämedikation für nachfolgende Infusionen in Erwägung zu ziehen (siehe Tabelle 3).

Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Blenrep beobachtet. Eine Untersuchung von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden ungeklärten pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe) muss durchgeführt werden, um eine mögliche Pneumonitis auszuschließen. Im Falle einer vermuteten oder bestätigten Pneumonitis Grad 3 oder höher wird empfohlen, Blenrep abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) kann bei Patienten auftreten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln, einschließlich Blenrep, behandelt werden, und kann in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen. Patienten mit Nachweis einer positiven HBV-Serologie müssen gemäß den klinischen Richtlinien auf klinische und laborchemische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Blenrep eine HBV-Reaktivierung entwickeln, muss die Behandlung mit Blenrep ausgesetzt und die Patienten gemäß den klinischen Richtlinien behandelt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Polysorbat 80
Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (E 433), das allergische Reaktionen hervorrufen kann. Jede 70-mg-Durchstechflasche enthält 0,28 mg Polysorbat 80 (E 433) in 1,4 ml entnehmbarer rekonstituierter Lösung, und jede 100-mg-Durchstechflasche enthält 0,4 mg Polysorbat 80 (E 433) in 2 ml entnehmbarer rekonstituierter Lösung.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf verfügbaren *In-vitro*-Daten und klinischen Daten besteht bei Belantamab-Mafodotin ein geringes Risiko für pharmakokinetische oder pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen. Klinische pharmakokinetische Bewertungen von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid und/oder Dexamethason zeigten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Belantamab-Mafodotin und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Frauen
Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Therapie mit Blenrep überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Blenrep und bis mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Männer
Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Blenrep und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Belantamab-Mafodotin bei Schwangeren vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus der zytotoxischen Komponente Monomethyl-Auristatin F (MMAF) kann Belantamab-Mafodotin bei Anwendung bei Schwangeren embryo-fötalen Schaden verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass menschliche Immunglobuline (IgG) die Plazentaschranke überwinden, daher hat Belantamab-Mafodotin als IgG das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden.

Die Anwendung von Blenrep während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt die potenziellen Risiken für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie eindeutig über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Belantamab-Mafodotin in die Muttermilch übergeht. Immunglobulin G (IgG) ist in kleinen Mengen in der Muttermilch vorhanden. Da Belantamab-Mafodotin ein humanisierter IgG monoklonaler Antikörper ist und basierend auf dem Wirkmechanismus, kann es möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen oder Säuglingen von behandelten Müttern verursachen.

Blenrep darf während der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen ist mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Blenrep zu vermeiden.

Fertilität

Basierend auf den Ergebnissen bei Tieren und dem Wirkmechanismus kann Belantamab-Mafodotin die Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern mit reproduktivem Potenzial beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).
Daher sollten Ärzte Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die mit Blenrep behandelt werden und in der Zukunft Kinder wünschen, bezüglich der Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten.

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.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Blenrep beim Fahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, da Blenrep aufgrund seines Einflusses auf die Sehschärfe und anderer okulärer Nebenwirkungen das Sehvermögen beeinträchtigen und ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (jeglichen Schweregrades) waren Befunde bei der Hornhautuntersuchung (einschließlich Keratopathie) (84 %), verminderte Sehschärfe (81 %), Thrombozytopenie (62 %), verschwommenes Sehen (52 %), trockenes Auge (36 %), Fremdkörpergefühl im Auge (32 %), Photophobie (30 %), Augenreizung (28 %), Neutropenie (27 %), Anämie (23 %), Diarrhoe (23 %), Neuropathien (23 %) und Augenschmerzen (21 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (jeglichen Grades) waren Pneumonie (9 %), Fieber (4 %), COVID-19 (3 %), COVID-19-Pneumonie (3 %) und Thrombozytopenie (2 %).

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung abbrachen, betrug 24 %. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, waren okuläre Ereignisse (7 %).

Die Häufigkeit der Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen betrug 63 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, waren okuläre Ereignisse (39 %), Thrombozytopenie (12 %), verminderte Thrombozytenzahl (6 %), Insomnie (5 %), periphere sensorische Neuropathie (5 %), periphere Neuropathie (5 %), Neutropenie (4 %), Ermüdung/Fatigue (3 %) und erniedrigte Neutrophilenzahl (2 %).

Die Häufigkeit von Dosisverzögerungen aufgrund von Nebenwirkungen betrug 83 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisverzögerungen führten, waren okuläre Ereignisse (67 %), Thrombozytopenie (16 %), COVID-19 (11 %), verminderte Thrombozytenzahl (8 %), Neutropenie (8 %), Infektion der oberen Atemwege (7 %), Pneumonie (7 %), Durchfall (4 %), Fieber (4 %), erniedrigte Neutrophilenzahl (4 %), periphere sensorische Neuropathie (4 %), Bronchitis (3 %), COVID-19-Pneumonie (3 %), Katarakt (3 %), periphere Neuropathie (3 %) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (3 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten aller unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit Multiplem Myelom, die Belantamab-Mafodotin erhalten haben, bei denen nach gründlicher Bewertung ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt.

Die Sicherheit von Belantamab-Mafodotin wurde bei mehr als 7 500 Patienten mit Multiplem Myelom bewertet, darunter 516 Patienten, die Belantamab-Mafodotin in Dreifachkombinationen im Rahmen der Studien DREAMM-6 (eine Phase I/II, unverblindete Dosisexplorationsstudie), DREAMM-7 und DREAMM-8 erhielten, 312 Patienten, die Belantamab-Mafodotin als Monotherapie in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 erhielten, und einschließlich der Patienten, die Blenrep nach der Markteinführung erhielten.

Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit Multiplen Myelom, die in klinischen Studien und nach der Markteinführung mit Belantamab-Mafodotin behandelt wurden

Systemorganklasse (SOC)	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**	**Inzidenz (%)**	
			Alle Grade	**Grad 3-4**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	COVID-19	Sehr häufig	18	3
	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	15	< 1
	Pneumonie	Sehr häufig	13	7
	Harnwegsinfektion	Häufig	9	2
	Bronchitis	Häufig	5	< 1
	COVID-19-Pneumonie	Häufig	3	2

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
	Reaktivierung einer Hepatitis B	Gelegentlich	< 1	< 1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie[a]	Sehr häufig	62	47
	Neutropenie[b]	Sehr häufig	27	22
	Anämie	Sehr häufig	23	12
	Lymphopenie[c]	Sehr häufig	10	7
	Leukopenie[d]	Häufig	9	4
	Febrile Neutropenie	Häufig	1	1
Erkrankungen des Immunsystems	Hypogammaglobulinämie	Häufig	2	< 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Häufig	8	< 1
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Sehr häufig	13	1
Erkrankungen des Nervensystems	Neuropathien[e]	Sehr häufig	23	2
Augenerkrankungen	Befunde der Hornhautuntersuchung (einschließlich Keratopathie)[f, g]	Sehr häufig	84	62
	Sehschärfe vermindert[f]	Sehr häufig	81	50
	Verschwommenes Sehen	Sehr häufig	52	13
	Trockenes Auge	Sehr häufig	36	5
	Fremdkörpergefühl im Auge	Sehr häufig	32	2
	Photophobie	Sehr häufig	30	1
	Augenreizung	Sehr häufig	28	3
	Augenschmerzen	Sehr häufig	21	< 1
	Katarakt	Sehr häufig	13	4
	Sehverschlechterung	Häufig	8	5
	Tränensekretion verstärkt	Häufig	5	< 1
	Doppeltsehen	Häufig	3	< 1
	Augenjucken	Häufig	2	< 1
	Augenbeschwerden	Häufig	1	< 1
	Hornhautulkus[h]	Häufig	1	< 1
	Hypästhesie der Hornhaut	Unbekannt	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	11	< 1
	Dyspnoe	Häufig	9	1
	Pneumonitis	Gelegentlich	< 1	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig	23	2
	Übelkeit	Sehr häufig	17	< 1
	Obstipation	Sehr häufig	15	< 1
	Erbrechen	Häufig	7	< 1

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Sehr häufig	15	2
	Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Sehr häufig	13	3
	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Sehr häufig	11	5
	Portosinusoidale vaskuläre Erkrankung[i]	Gelegentlich	< 1	< 1
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig	4	< 1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig	11	< 1
	Rückenschmerzen	Sehr häufig	11	1
	Erhöhte Kreatinphosphokinase	Häufig	3	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Albuminurie[j]	Häufig	3	< 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig	19	3
	Fieber	Sehr häufig	18	< 1
	Asthenie	Häufig	6	1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen[k]	Sehr häufig	11	< 1

[a] Umfasst: Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl.
[b] Umfasst: Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl.
[c] Umfasst: Lymphopenie und erniedrigte Lymphozytenzahl.
[d] Umfasst: Leukopenie und erniedrigte Leukozytenzahl.
[e] Umfasst: periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Neuralgie, Polyneuropathie, periphere motorische Neuropathie, Sensibilitätsverlust, periphere motorisch-sensorische Neuropathie.
[f] Basiert auf Befunden der Augenuntersuchungen.
[g] Umfasst: oberflächliche *Keratitis punctata*, mikrozystenähnliche epitheliale Veränderungen, wirbelförmige Fleckenbildung, subepitheliale Trübung, epitheliale Hornhautdefekte und Trübung des Hornhautstromas mit oder ohne Veränderung der Sehschärfe.
[h] Umfasst: infektiöse Keratitis und ulzerative Keratitis.
[i] Anzeichen oder Symptome können umfassen: anomale Leberfunktionstests, portale Hypertonie, Varizen und Aszites.
[j] Umfasst: Albuminurie, Albumin im Urin nachweisbar, Albumin/Creatinin-Quotient im Urin erhöht und Mikroalbuminurie.
[k] Umfasst Nebenwirkungen, die mit der Infusion im Zusammenhang stehen. Infusionsreaktionen können Fieber, Schüttelfrost, Diarrhoe, Übelkeit, Asthenie, Hypertonie, Lethargie und Tachykardie umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Okuläre Nebenwirkungen

In gepoolten Datensätzen aus 3 Studien zu Belantamab-Mafodotin in Kombination mit anderen Therapien (n = 516), DREAMM-6 (eine Phase I/II, unverblindete Dosisexplorationsstudie), DREAMM-7 und DREAMM-8, wurden okuläre Ereignisse berichtet und umfassten Befunde der

ophthalmologischen Untersuchung und okuläre Nebenwirkungen. Die häufigsten (> 25 %) Nebenwirkungen waren verminderte Sehschärfe (90 %), Hornhautbefunde basierend auf den ophthalmologischen Untersuchungsergebnissen (89 %), verschwommenes Sehen (62 %), trockenes Auge (44 %), Fremdkörpergefühl im Auge (40 %), Photophobie (37 %), Augenreizung (35 %) und Augenschmerzen (27 %).

Befunde der Hornhautuntersuchung (Keratopathien wie oberflächliche *Keratitis punctata* und mikrozystenähnliche Ablagerungen) wurden basierend auf den ophthalmologischen Untersuchungsergebnissen als Grad 1 bei 5 % der Patienten, Grad 2 bei 14 %, Grad 3 bei 59 % und Grad 4 bei 12 % berichtet. Fälle von Hornhautgeschwüren (ulzerative und infektiöse Keratitis) wurden bei < 1 % der Patienten (n = 5) berichtet. Mindestens ein Befund der Hornhautuntersuchung oder ein BCVA-bezogenes Ereignis (Grad ≥ 2) wurde bei 86 % der Patienten berichtet.

Tabelle 5 enthält eine Zusammenfassung des verminderten Visus bei Patienten mit normalem Ausgangswert (Visus 0,8 [zum Snellen-Index 20/25 äquivalente Sehschärfe] oder besser in mindestens einem Auge) und der Befunde der Hornhautuntersuchung aus gepoolten Daten von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit anderen Therapien.

Tabelle 5: Mediane Dauer und Rückbildung der ersten okulären Ereignisse in klinischen Studien (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Beidseitige Reduktion des bestkorrigierten Visus		**Befunde der Hornhautuntersuchung (Grad 2+ Ereignisse)**
	Visus 0,4 (Snellen-Index 20/50) oder schlechter	**Visus 0,1 (Snellen-Index 20/200) oder schlechter**	
Patienten mit Ereignis, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten (Tage)	85	99	43
Verbesserung des ersten Ereignisses[a], n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Rückbildung des ersten Ereignisses[b], n (%)	145 (90)[c]	6 (75)[c]	355 (84)[d]
Mediane Zeit bis zur Rückbildung des ersten Ereignisses, Tage (Spanne)	57 (8; 908)	86,5 (22; 194)	106 (8; 802)
Andauern des ersten Ereignisses[b], n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Unter Behandlung und Nachverfolgung andauernd, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Behandlung abgebrochen und Nachverfolgung andauernd, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Behandlung abgebrochen und Nachverfolgung beendet, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = Nicht zutreffend.

[a] Verbesserung wurde definiert als nicht mehr 0,4 (20/50) oder 0,1 (20/200) oder schlechter in mindestens einem Auge.

[b] Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (DREAMM-6: 28. Februar 2023; DREAMM-7: 2. Oktober 2023; DREAMM-8: 29. Januar 2024).

[c] Die Rückbildung des bestkorrigierten Visus wurde als 0,8 (Snellen-Index 20/25) oder besser in mindestens einem Auge definiert.

[d] Die Rückbildung der Befunde an der Hornhaut wurde als Grad 1 oder besser basierend auf den Befunden der augenärztlichen Untersuchung definiert.

Infusionsbedingte Reaktionen

Über die Studien DREAMM-6, DREAMM-7 und DREAMM-8 (n = 516) hinweg betrug die Inzidenz infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) 6 %. Fast alle IRRs wurden als Grad 1 (2 %) und Grad 2 (4 %) berichtet, während bei < 1 % Grad 3 IRRs auftraten. Ein Patient brach die Behandlung aufgrund von IRRs ab. Die Inzidenz von IRRs betrug 4 % während der ersten Infusion, < 1 % während der zweiten Infusion und 2 % während der nachfolgenden Infusionen. IRRs wurden bei 3 % der Patienten mit einem Ereignis durch Dosisreduktionen und bei 41 % durch Dosisverzögerungen behandelt, während 50 % zusätzliche Prämedikation benötigten.

Thrombozytopenie

Über die Studien DREAMM-6, DREAMM-7 und DREAMM-8 hinweg (n = 516) traten thrombozytopenische Ereignisse (Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl) bei 74 % der Patienten auf. Thrombozytopenische Ereignisse Grad 2 traten bei 10 % der Patienten auf, Grad 3 bei 26 % und Grad 4 bei 33 %. Klinisch signifikante Blutungen (≥ Grad 2) traten bei 5 % der Patienten mit gleichzeitig niedrigen Thrombozytenwerten (Grad 3 bis 4) auf. Diese klinisch signifikanten Blutungsereignisse umfassten: Thrombozytopenie, verminderte Thrombozytenzahl, Epistaxis, Harnwegsblutung, Hämorrhoidalblutung, gastrointestinale Blutung, Mundblutung, Hirnblutung und Hämaturie und waren Grad 2 bei < 1 %, Grad 3 bei 2 %, Grad 4 bei 3 % und Grad 5 bei < 1 % der Patienten. Die mediane Dauer bis zum ersten Auftreten einer Thrombozytopenie betrug 8 Tage (Spanne: 1; 659). Die mediane Dauer des ersten Auftretens der Thrombozytopenie betrug 15 Tage (Spanne: 1; 361). Thrombozytopenie wurde bei 35 % der Patienten mit einem Ereignis durch Dosisreduktion und bei 44 % durch Dosisverzögerung behandelt, während 2 % ein dauerhaftes Absetzen erforderten.

Infektionen

Über die Studien DREAMM-6, DREAMM-7 und DREAMM-8 hinweg (n = 516) wurde bei 23 % der Patienten eine COVID-19-Infektion berichtet, wobei 4 % in Grad 3 und < 1 % in Grad 4 eingestuft wurden. Ein tödlicher Ausgang ereignete sich bei < 1 % der Patienten, 16 % zeigten ein Ereignis, das zu einer Dosisverzögerung führte, während bei < 1 % ein dauerhaftes Absetzen erforderlich war.

Über die Studien DREAMM-6, DREAMM-7 und DREAMM-8 hinweg (n = 516) wurde bei 18 % der Patienten eine Pneumonie berichtet, wobei 9 % in Grad 3 und < 1 % in Grad 4 eingestuft wurden. Von den aufgetretenen Pneumonie-Ereignissen hatten 2 % einen tödlichen Ausgang, < 1 % führten zu einer Dosisreduktion, 11 % führten zu einer Dosisverzögerung, während 2 % ein dauerhaftes Absetzen erforderten.

Über die Studien DREAMM-6, DREAMM-7 und DREAMM-8 hinweg (n = 516) wurde bei 5 % der Patienten eine COVID-19-Pneumonie berichtet, wobei 3 % in Grad 3 und < 1 % in Grad 4 eingestuft wurden. Ein tödlicher Ausgang ereignete sich bei 1 % der Patienten, 4 % zeigten ein Ereignis, das zu einer Dosisverzögerung führte, während bei < 1 % ein dauerhaftes Absetzen erforderlich war.

Ältere Patienten

Über die Studien DREAMM-6, DREAMM-7 und DREAMM-8 hinweg (n = 516) waren 226 Patienten unter 65 Jahre alt, 211 Patienten waren zwischen 65 und unter 75 Jahre alt und 79 Patienten waren 75 Jahre oder älter. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 45 % der Patienten unter 65 Jahren auf, verglichen mit 60 % bei den 65- bis unter 75-Jährigen und 56 % bei den 75-Jährigen oder Älteren. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Pneumonie bei 9 % der Patienten unter 65 Jahren, 17 % in der Gruppe der 65- bis unter 75-Jährigen und 9 % in der Gruppe der 75-Jährigen oder Älteren.

Augenerkrankungen (Grad 3 oder 4) traten bei 76 % der Patienten unter 65 Jahren auf, verglichen mit 79 % bei den 65- bis unter 75-Jährigen und 71 % bei den 75-Jährigen oder Älteren.

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 gibt kein bekanntes spezifisches Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Belantamab-Mafodotin. Bei Verdacht auf Überdosierung müssen die Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX15.

Wirkmechanismus

Belantamab-Mafodotin ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-kappa-Antikörper, der mit einem zytotoxischen Wirkstoff (mcMMAF) konjugiert ist. Belantamab-Mafodotin bindet an Zelloberflächen-BCMA und wird schnell internalisiert. Sobald es sich in der Tumorzelle befindet, wird der zytotoxische Wirkstoff (cys-mcMMAF) freigesetzt und unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk. Dies führt zum Zellzyklus-Arrest und zur Apoptose. Der Antikörper verbessert auch 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 Immunantwort auf Tumorzellen beitragen könnte.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie
Belantamab-Mafodotin oder cys-mcMMAF verursachten keine signifikante QTc-Verlängerung (> 10 ms) bei Dosen von bis zu 3,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen.

Immunogenität
Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden selten nachgewiesen. Es wurde kein Einfluss von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

DREAMM-7: Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (BVd) wurden in einer multizentrischen, randomisierten (1:1), unverblindeten Phase-III-Studie untersucht, die bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) durchgeführt wurde, die nach der Behandlung mit mindestens einer vorherigen Therapielinie ein Rezidiv entwickelt hatten.

Im BVd-Arm (N = 243) erhielten die Patienten Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg als intravenöse Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 jedes Zyklus; Bortezomib 1,3 mg/m^2 (subkutan) an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der Zyklen 1 bis 8 (21-Tage-Zyklen); und Dexamethason 20 mg (intravenöse Infusion oder oral) am Tag der Bortezomib-Behandlung und am Tag danach. Im Daratumumab-, Bortezomib- und Dexamethason-Arm (DVd) (N = 251) erhielten die Patienten Daratumumab 16 mg/kg (i.v.) jede Woche in den Zyklen 1 bis 3, alle 3 Wochen in den Zyklen 4 bis 8 und alle 4 Wochen ab Zyklus 9.

Die Dexamethason- und Bortezomib-Schemata waren in beiden Armen gleich. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zum Fortschreiten der Krankheit, Tod, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder Studienende fortgesetzt. Die Patienten wurden nach dem revidierten internationalen Staging-System (R-ISS), vorheriger Exposition gegenüber Bortezomib und der Anzahl der vorherigen Therapielinien stratifiziert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien für die Studie waren eine bestätigte Diagnose von MM gemäß den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG), eine vorausgegangene Behandlung mit bereits mindestens einer MM-Therapielinie und ein dokumentierter Krankheitsprogress während oder nach der letzten Therapie. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie intolerant gegenüber Bortezomib waren, refraktär gegenüber zweimal wöchentlichem Bortezomib, zuvor mit BCMA-gerichteter Therapie behandelt wurden, eine anhaltende periphere Neuropathie oder neuropathische Schmerzen ≥ Grad 2 hatten oder eine aktuelle Hornhautepithelerkrankung hatten, ausgenommen einer leichten *Keratitis punctata*.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), bewertet von einem verblindeten unabhängigen Prüfungsausschuss (*Independent Review Committee*, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien für MM.

Insgesamt wurden 494 Patienten in DREAMM-7 auf Wirksamkeit evaluiert. Die demografischen Ausgangsdaten und Merkmale waren in beiden Armen ähnlich, einschließlich: medianes Alter: 65 Jahre (36 % im Alter von 65-74 Jahren und 14 % im Alter von 75 Jahren oder älter); 55 % männlich, 45 % weiblich; 83 % Weiße, 12 % Asiaten, 4 % Schwarze, < 1 % gemischte Ethnien; R-ISS-Stadium bei der Untersuchung I (41 %), II (53 %), III (5 %); 28 % hohes zytogenetisches Risiko, mediane Anzahl von 1 vorheriger Therapielinie; 8 % mit extramedullärer Erkrankung (*extramedullary disease*, EMD) vorhanden; und von denen, die eine Behandlung erhielten (N = 488), *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) 0 (48 %), 1 (48 %) oder 2 (4 %). Im BVd-Arm erhielten 90 % der Patienten eine vorherige Proteasom-Inhibitor-Therapie (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), 81 % der Patienten erhielten eine vorherige Immunmodulator-Therapie (Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid) und 67 % der Patienten erhielten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation (*autologous stem cell transplantation*, ASCT). 9 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Proteasom-Inhibitor-Therapie und 39 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Immunmodulator-Therapie. Im DVd-Arm erhielten 86 % der Patienten eine vorherige Proteasom-Inhibitor-Therapie (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), 86 % der Patienten erhielten eine vorherige Immunmodulator-Therapie (Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid) und 69 % der Patienten erhielten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT). Zehn Prozent der Patienten waren refraktär gegenüber der Proteasom-Inhibitor-Therapie und 41 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Immunmodulator-Therapie.

Patienten, die mit Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden, zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS), des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) und der Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) im Vergleich zu Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason. Die Wirksamkeitsergebnisse zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse (Datenstichtag 2. Oktober 2023), mit Ausnahme des OS, bei dem die Daten aus dem zweiten Zwischenanalyse-Datenstichtag (7. Oktober 2024) präsentiert werden, sind in Tabelle 6 und den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie DREAMM-7

	Belantamab-Mafodotin plus Bortezomib und Dexamethason (BVd)[a] N = 243	**Daratumumab plus Bortezomib und Dexamethason (DVd)[a] N = 251**
Primärer Endpunkt		
Progressionsfreies Überleben (PFS)[b]		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	91 (37)	158 (63)
Median in Monaten (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-Wert[e]	< 0,00001	
Sekundäre Endpunkte		
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	68 (28)	103 (41)
Median in Monaten (95 % KI)[c]	NR (NR, NR)	NR (41, NR)
Hazard-Ratio (95 % KI)[d]	0,58 (0,43; 0,79)	
p-Wert	0,00023	
Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (MRD-Negativitätsrate)[b, f, g]		
Prozentsatz der Patienten (95 % KI)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
p-Wert[h]	< 0,00001	

KI = Konfidenzintervall; NR = Nicht erreicht.

[a] Wirksamkeitsdaten basieren auf der Intent-to-Treat (ITT)-Population.

[b] Die Antwort basierte auf IRC gemäß IMWG-Kriterien.

[c] Durch die Methode von Brookmeyer und Crowley.

[d] Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressions-Modell.

[e] Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

[f] Für Patienten mit vollständigem Ansprechen oder besser.

[g] Bewertet durch *Next Generation Sequencing* (NGS) bei einem Schwellenwert von 10^{-5}.

[h] Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß IRC in der Studie DREAMM-7

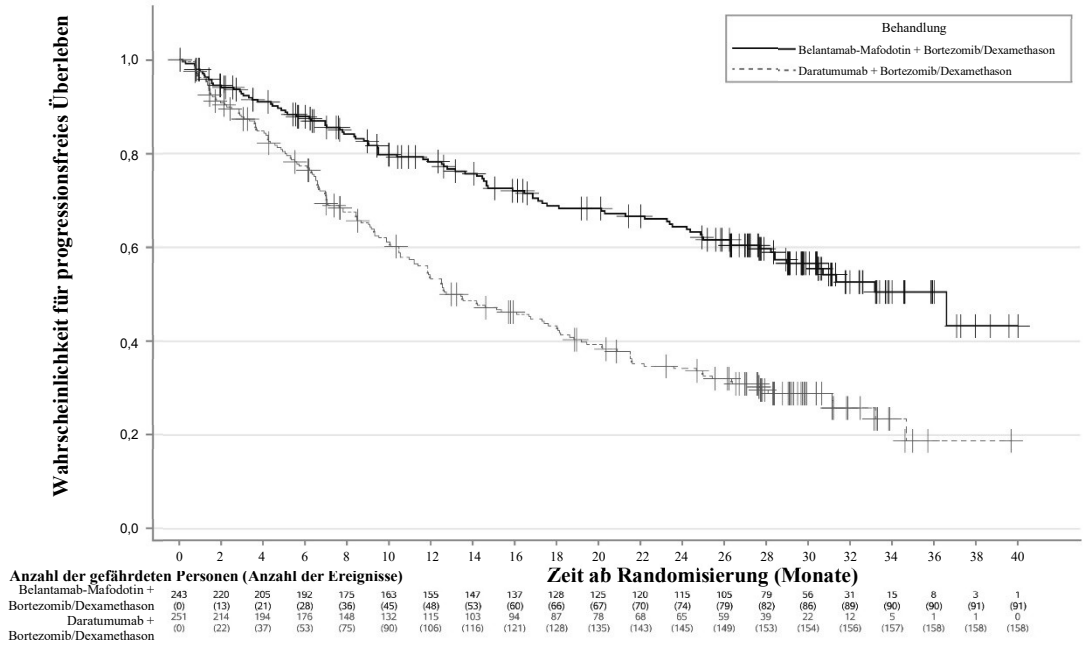
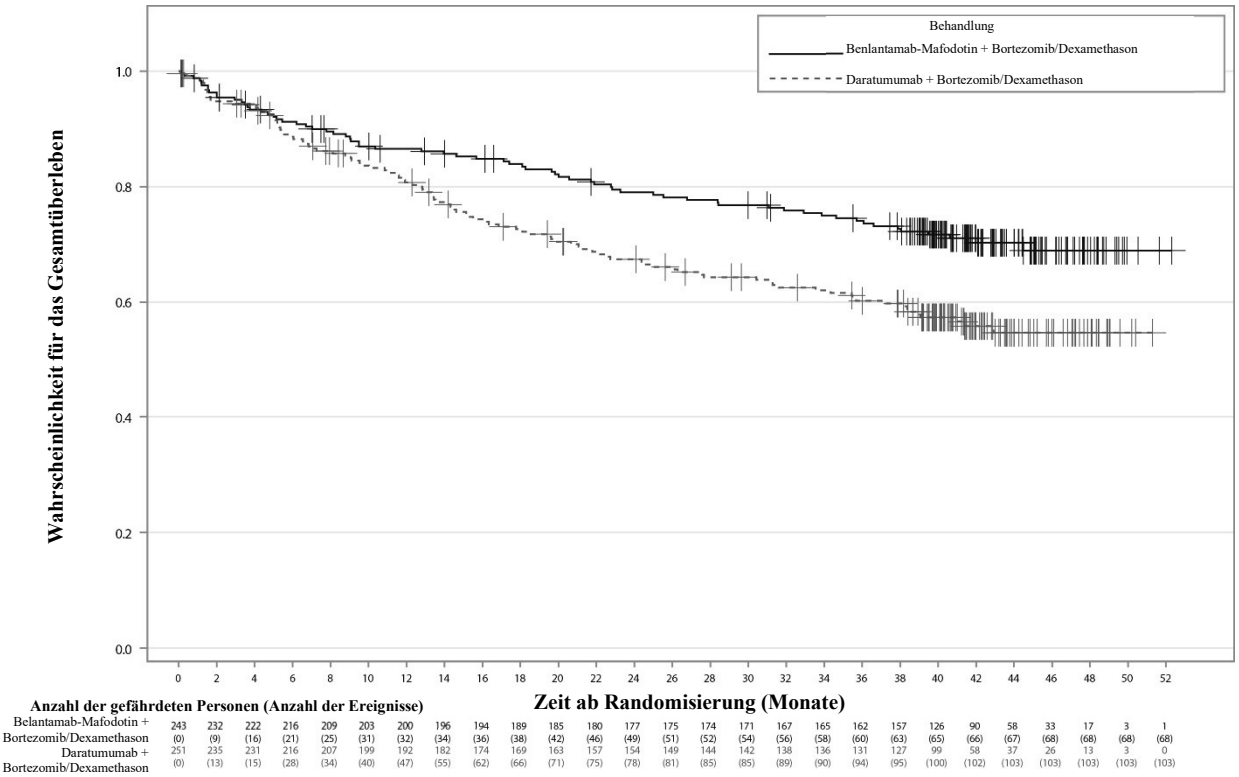


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie DREAMM-7



DREAMM-8: Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (BPd) wurden in einer multizentrischen, randomisierten (1:1), unverblindeten Phase-III-Studie untersucht, die bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) durchgeführt wurde, die nach der Behandlung mit mindestens einer vorherigen Therapielinie, darunter Lenalidomid, ein Rezidiv entwickelt hatten.

Im BPd-Arm (N = 155) erhielten die Patienten Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg als intravenöse Infusion einmal am Tag 1 in Zyklus 1 (28-Tage-Zyklus), gefolgt von Belantamab-Mafodotin 1,9 mg/kg als intravenöse Infusion alle 4 Wochen am Tag 1 in Zyklus 2 und in den folgenden Zyklen (28-Tage-Zyklen); Pomalidomid 4 mg (oral [p.o.]) verabreicht an den Tagen 1 bis 21; und Dexamethason 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in allen Zyklen (28-Tage-Zyklen). Im Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd)-Arm (N = 147) wurde Pomalidomid 4 mg p.o. alle 3 Wochen an den Tagen 1 bis 14 in allen Zyklen (21-Tage-Zyklen) verabreicht; Bortezomib 1,3 mg/m^2 wurde subkutan an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in den Zyklen 1 bis 8 und an den Tagen 1 und 8 in Zyklus ≥ 9 (21-Tage-Zyklen) verabreicht. Dexamethason 20 mg p.o. wurde am Tag der Bortezomib-Gabe und am Tag danach verabreicht. Die Dosis von Dexamethason wurde in jedem Studienarm bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter um die Hälfte reduziert. Die Behandlung in beiden Armen wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung, Beginn einer anderen Tumortherapie oder Studienende/Tod fortgesetzt. Die Patienten wurden nach der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, vorheriger Exposition gegenüber Bortezomib, vorheriger Anti-CD38-Behandlung und dem Status gemäß des *International Staging System* (ISS) stratifiziert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien umfassten die bestätigte Diagnose eines MM gemäß den IMWG-Kriterien, mindestens eine Vortherapie der MM, darunter Lenalidomid, und einen dokumentierten Krankheitsprogress während oder nach der letzten Therapie. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie zuvor mit Pomalidomid behandelt wurden oder eine Unverträglichkeit gegenüber Pomalidomid

hatten, zuvor mit BCMA-gerichteter Therapie behandelt wurden oder eine aktuelle Hornhauterkrankung hatten, ausgenommen einer leichten *Keratitis punctata*.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das PFS, bewertet von einem verblindeten IRC basierend auf den IMWG-Kriterien für MM.

Insgesamt wurden 302 Patienten in DREAMM-8 auf Wirksamkeit evaluiert. Die demografischen Ausgangsdaten und Charakteristika waren in beiden Armen ähnlich, einschließlich: medianes Alter: 67 Jahre (43 % im Alter von 65-74 Jahren und 18 % im Alter von 75 Jahren oder älter); 60 % männlich, 40 % weiblich; 86 % Weiße, 12 % Asiaten, < 1 % Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner, < 1 % gemischte Ethnien; ISS-Stadium bei Screening I (59 %), II (26 %), III (15 %); 33 % hohes zytogenetisches Risiko, mediane Anzahl von 1 vorheriger Therapielinie; 10 % mit vorhandenem EMD; und von denen, die behandelt wurden (N = 295), ECOG PS 0 (55 %), 1 (42 %) oder 2 (3 %). Im BPd-Arm erhielten 100 % der Patienten eine vorherige Immunmodulator-Therapie (Lenalidomid, Thalidomid), 90 % der Patienten erhielten zuvor eine Proteasom-Inhibitor-Therapie (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), 25 % der Patienten erhielten zuvor eine Anti-CD38-Therapie (Daratumumab, Isatuximab) und 64 % der Patienten hatten zuvor eine ASCT erhalten. 82 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Immunmodulator-Therapie, 26 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Proteasom-Inhibitor-Therapie und 23 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Anti-CD38-Therapie. Im PVd-Arm erhielten 100 % der Patienten zuvor eine Immunmodulator-Therapie (Lenalidomid, Thalidomid), 93 % der Patienten erhielten zuvor eine Proteasom-Inhibitor-Therapie (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), 29 % der Patienten erhielten zuvor eine Anti-CD38-Therapie (Daratumumab, Isatuximab, Anti-CD38) und 56 % der Patienten hatten zuvor eine ASCT erhalten. 76 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Immunmodulator-Therapie, 24 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Proteasom-Inhibitor-Therapie und 24 % der Patienten waren refraktär gegenüber der Anti-CD38-Therapie.

Patienten, die mit Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason behandelt wurden, zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Gesamtpopulation im Vergleich zu Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason. Die Wirksamkeitsergebnisse zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse (Datenstichtag 29. Januar 2024) sind in Tabelle 7 und den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie DREAMM-8

	Belantamab-Mafodotin plus Pomalidomid und Dexamethason (BPd)[a] N = 155	**Pomalidomid plus Bortezomib und Dexamethason (PVd)[a] N = 147**
Primärer Endpunkt		
Progressionsfreies Überleben (PFS)[b]		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	62 (40)	80 (54)
Median in Monaten (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-Wert[g]	< 0,001	
Sekundäre Endpunkte[h]		
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	49 (32)	56 (38)
Median in Monaten (95 % KI)[c]	NR (33; NR)	NR (25,2; NR)
Hazard-Ratio (95 % KI)[f]	0,77 (0,53; 1,14)	
Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (MRD-Negativitätsrate)[b, i, j]		
Prozentsatz der Patienten (95 % KI)	23,9 (17,4; 31,4)	4,8 (1,9; 9,6)

KI = Konfidenzintervall; NR = Nicht erreicht.

[a] Wirksamkeitsdaten basieren auf der Intent-to-Treat (ITT)-Population.

[b] Die Antwort basierte auf IRC nach IMWG-Kriterien.

[c] Durch die Methode von Brookmeyer und Crowley.

[d] Medianes Follow-up von 21,8 Monaten.

[e] Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (29. Januar 2024).

[f] Basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

[g] Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

[h] Ergebnisse haben keine statistische Signifikanz erreicht.

[i] Für Patienten mit vollständigem Ansprechen oder besser.

[j] Bewertet durch NGS bei einem Schwellenwert von 10^{-5}.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß IRC in der Studie DREAMM-8

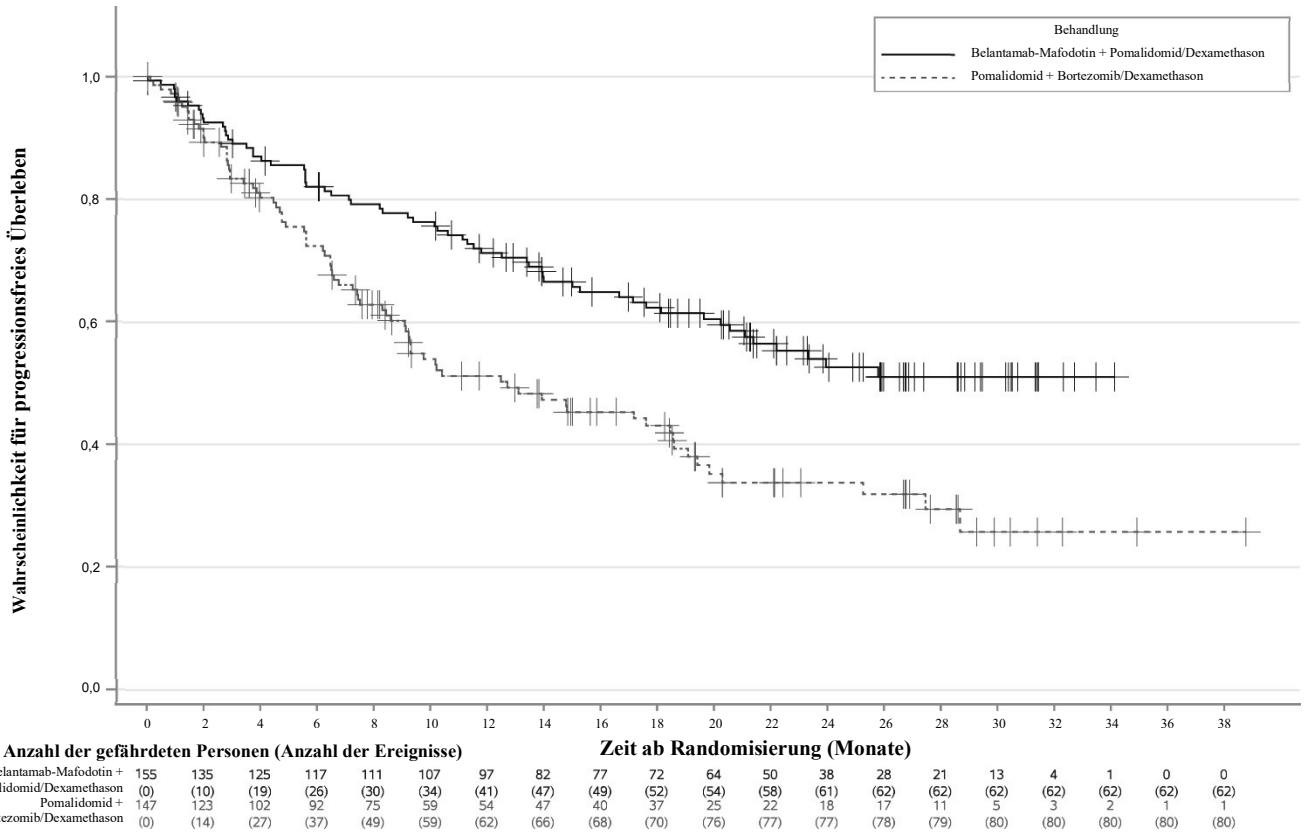
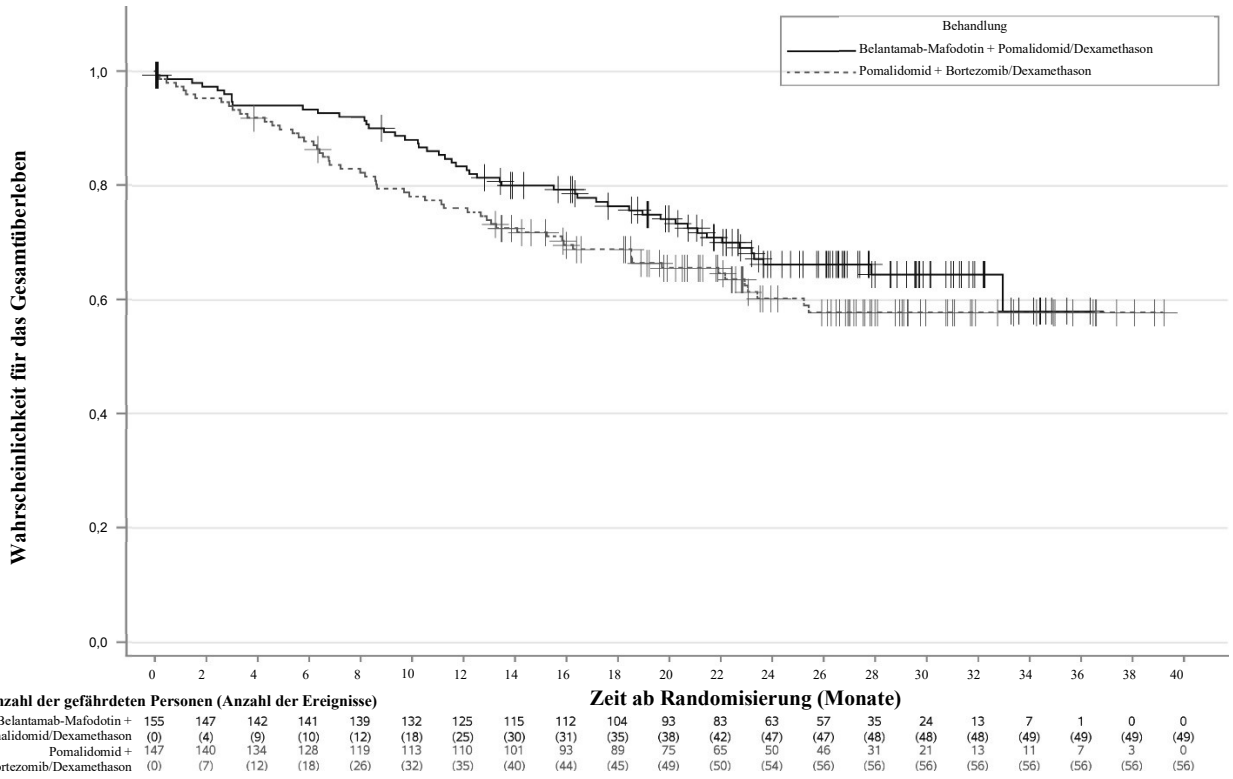


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie DREAMM-8



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 im Multiplen Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Konzentration für das Belantamab-Mafodotin-ADC trat zum Zeitpunkt oder kurz nach dem Ende der Infusion auf, während die cys-mcMMAF-Konzentrationen etwa 24 Stunden nach der Anwendung ihren Höhepunkt erreichten.

Tabelle 8 beschreibt die Pharmakokinetik von Belantamab-Mafodotin bei einer Dosis von 2,5 mg/kg am Zyklus 1 Tag 1 am Ende des ersten 3-Wochen-Intervalls.

Tabelle 8: Pharmakokinetik von Belantamab-Mafodotin am Ende des ersten 3-Wochen-Intervalls[a]

	AUC[b]	**C_{avg21}**	**C_{max}**	**C_{tau}**
ADC (%)	3 950 µg•h/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•h/ml (42,3)	0,243 ng/ml (42,4)	0,976 ng/ml (45,3)	–

ADC = Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; AUC = Fläche unter der Kurve; C_{avg21} = durchschnittliche Konzentration von Belantamab-Mafodotin über 21 Tage; C_{max} = maximale Plasmakonzentration; C_{tau} = Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls.

[a] Daten als geometrischer Mittelwert dargestellt (% CV), basierend auf populationsbasierten PK-Modellen.

[b] AUC für ADC ist $AUC_{(0\text{-}21Tage)}$ und $AUC_{(0\text{-}7Tage)}$ für cys-mcMMAF.

Die Akkumulation von Belantamab-Mafodotin (ADC) war minimal bis moderat (das Verhältnis von Zyklus 3 zu Zyklus 1 betrug 1,13 für C_{max} und 1,58 für AUC) und die Akkumulation von cys-mcMMAF war vernachlässigbar, wie in klinischen Studien mit einem Dosierungsschema alle 3 Wochen beobachtet wurde.

Verteilung

In vitro zeigte cys-mcMMAF eine geringe Proteinbindung (70 % ungebunden bei einer Konzentration von 5 ng/ml) in menschlichem Plasma in einer konzentrationsabhängigen Weise.

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse betrug das geometrische Mittel (geometrischer CV %) für das Verteilungsvolumen im Steady-State von Belantamab-Mafodotin 10,8 l (22 %).

Biotransformation

Der monoklonale Antikörperanteil von Belantamab-Mafodotin wird vermutlich durch ubiquitäre proteolytische Enzyme zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut. Cys-mcMMAF zeigte in Inkubationsstudien mit der menschlichen Leber-S9-Fraktion eine begrenzte metabolische Clearance.

Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro-Studien haben gezeigt, dass cys-mcMMAF weder ein Inhibitor, ein Induktor noch ein relevantes Substrat der Cytochrom-P450-Enzyme ist, sondern ein Substrat des organischen

Anionentransportpolypeptids (OATP)1B1 und OATP1B3, des Multidrug-Resistance-assoziierten Proteins (MRP)1, MRP2, MRP3, der Gallensalz-Exportpumpe (*bile salt export pump*, BSEP) und möglicherweise ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) ist. Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme und Transporter werden nicht erwartet.

Elimination

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten, die mit Belantamab-Mafodotin in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, betrug der geometrische Mittelwert (geometrischer CV %) der initialen systemischen Clearance (CL) von Belantamab-Mafodotin (ADC) 0,901 l/Tag (40 %), und die Eliminationshalbwertszeit betrug 13 Tage (26 %). Nach der Behandlung betrug die CL im Steady-State 0,605 l/Tag (43 %) oder etwa 33 % niedriger als die initiale systemische CL mit einer Eliminationshalbwertszeit von 17 Tagen (31 %).

Der Anteil des intakten cys-mcMMAF, der im Urin ausgeschieden wurde, war nach der ersten Dosis des Zyklus nicht erheblich (ungefähr 18 % der Dosis), ohne Hinweise auf andere MMAF-bezogene Metaboliten.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen
Basierend auf einer Population von Patienten im Alter von 32 bis 89 Jahren war das Alter in den populationspharmakokinetischen Analysen keine signifikante Kovariate.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich schwerer Funktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min, n = 8) oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min) mit Dialyse (n = 8) oder ohne Dialyse (n = 5), lagen die C_{max}- und die $AUC_{(0\text{-}tau)}$-Werte von Belantamab-Mafodotin innerhalb von etwa 20 % der Werte, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 60 ml/min, n = 8) beobachtet wurden. Für cys-mcMMAF waren die Änderungen von C_{max} und $AUC_{(0\text{-}168h)}$ variabler (etwa innerhalb des 2-Fachen). Insgesamt hat eine Nierenfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Belantamab-Mafodotin oder cys-mcMMAF.

Die Nierenfunktion (eGFR 12-150 ml/min) war in populationspharmakokinetischen Analysen, die Patienten mit normaler Nierenfunktion, leichter (eGFR 60-89 ml/min), moderater (eGFR 30-59 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, nicht dialysepflichtig) einschlossen, keine signifikante Kovariate.

Aufgrund seiner Molekülgröße wird nicht erwartet, dass Belantamab-Mafodotin durch Dialyse entfernt wird. Während freies cys-mcMMAF möglicherweise durch Dialyse entfernt werden kann, ist die systemische Exposition gegenüber cys-mcMMAF sehr gering und wurde in der Expositions-Wirkungs-Analyse nicht mit Wirksamkeit oder Sicherheit in Verbindung gebracht.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine formellen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Leberfunktion gemäß der Klassifikation der *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* war in populationspharmakokinetischen Analysen, die Patienten mit normaler Leberfunktion, leichter (Gesamtbilirubin > ULN bis ≤ 1,5 × ULN und beliebiges AST oder Gesamtbilirubin ≤ ULN mit AST > ULN) oder moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN bis ≤ 3 × ULN und beliebiges AST) einschlossen, kein signifikanter Kovariate. Für Patienten mit moderater (n = 5)

oder schwerer Leberfunktionsstörung (n = 1, Gesamtbilirubin > 3 × ULN und beliebiges AST) liegen in den populationspharmakokinetischen Analysen nur begrenzte Daten vor.

Körpergewicht
Körpergewicht (37 bis 170 kg) war eine signifikante Kovariate in populationspharmakokinetischen Analysen, aber dieser Effekt wird durch das gewichtsproportionale Dosierungsschema ausgeglichen (siehe Abschnitt 4.2).

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 ähnlichen Expositionen wie der empfohlenen klinischen Dosis von 2,5 mg/kg, erhöhte Leberenzyme, die manchmal bei ≥ 10 bzw. ≥ 3 mg/kg mit einer hepatozellulären Nekrose assoziiert waren, und Anstiege bei den Alveolar-Makrophagen im Zusammenhang mit eosinophilem Material in den Lungen bei ≥ 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. Bei Kaninchen wurde eine Entzündung des Hornhautstromas beobachtet, die mit oberflächlicher Trübung und Vaskularisierung einherging. 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*-Mikronukleus-Screening-Assay 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 vererbbare Veränderungen über die Aneuploidie in weiblichen Keimzellen.

Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane wurden bei Tieren bei Dosen in einer Höhe von ≥ 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 in 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 (Ph.Eur.)

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die rekonstituierte Lösung kann bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 ºC – 25 ºC) oder bis zu 4 Stunden in einem Kühlschrank (2 ºC – 8 ºC) 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 vor der Anwendung bis zu 24 Stunden in einem Kühlschrank (2 ºC – 8 ºC) aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen lassen.

Die verdünnte Infusionslösung kann bei Raumtemperatur (20 ºC – 25 ºC) maximal 6 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 ºC – 8 ºC).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blenrep 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
6 ml große Typ-I-Glas-Durchstechflasche, die 70 mg Pulver enthält, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Versiegelung mit einem abnehmbaren Deckel aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
6 ml große Typ-I-Glas-Durchstechflasche, die 100 mg Pulver enthält, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Versiegelung mit einem abnehmbaren Deckel aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsicht ist bei der Handhabung und Zubereitung von Blenrep geboten. Die Verfahren zur angemessenen Handhabung und Entsorgung von Krebsarzneimitteln sind zu befolgen.

Zubereitung der Infusionslösung

Blenrep ist ein zytotoxisches Krebsarzneimittel. Angemessene Verfahren zur Handhabung sind zu befolgen. Zur Rekonstitution und Verdünnung der Dosierungslösung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

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

Rekonstitution

1. Die Durchstechflasche(n) mit Blenrep aus dem Kühlschrank nehmen und dieser/n etwa 10 Minuten ermöglichen, Raumtemperatur anzunehmen.
2. Jede 70-mg-Durchstechflasche mit 1,4 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.

   Jede 100-mg-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 Lösung verwerfen, wenn Fremdpartikel festgestellt werden, bei denen es sich nicht um durchsichtige bis weiße, eiweißartige Partikel handelt.

Verdünnung

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 zwischen 0,2 mg/ml und 2 mg/ml betragen. Nicht schütteln.
3. Jegliche nicht verwendete rekonstituierte Lösung von Blenrep, die in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, entsorgen.

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

Anwendung

1. Die verdünnte Lösung ausschließlich durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten mit einem Infusionsset aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin verabreichen. Falls die Verabreichungszeit über 30 Minuten hinaus verlängert werden sollte, ist darauf zu achten, die zulässige Verwendungsdauer von 6 Stunden, welche die Vorbereitung und Verabreichung der Dosis einschließt, nicht zu überschreiten.

2. Eine Filtration der verdünnten Lösung ist nicht erforderlich. Wird die verdünnte Lösung jedoch gefiltert, wird ein 0,2-µm- oder 0,22-µm-Filter aus Polyethersulfon (PES) empfohlen.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Blenrep 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/25/1948/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

08/2026

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