

▼ 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

Kategorie^a	Befunde der augenärztlichen Untersuchung	Empfohlene Dosisanpassung
Leicht	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Leichte oberflächliche Keratopathie ^b <i>Änderung des bestkorrigierten Visus^c</i> Abnahme des Visus um eine Zeile gegenüber dem Ausgangswert	Fortführung der Behandlung mit aktueller Dosis
Moderat	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Moderate oberflächliche Keratopathie ^c <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.

Schwerwiegend	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Schwere oberflächliche Keratopathie ^d Epitheldefekt der Hornhaut ^e <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.
----------------------	---	---

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

^b Leichte oberflächliche Keratopathie (dokumentierte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert) mit oder ohne Symptome.

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

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

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

Tabelle 2: Dosisanpassung aufgrund anderer Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Dosisanpassung
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 Antikoagulationsbehandlungen 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 ^a	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^b	Sehr häufig	11	7
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig	9	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^c	Sehr häufig	38	22
	Anämie		27	21
	Lymphopenie ^d		20	17
	Leukopenie ^e		17	6
	Neutropenie ^f		15	11
Augenerkrankungen	Keratopathie ^g	Sehr häufig	71	31
	Verschwommenes Sehen ^h		25	4
	Trockenes Auge ⁱ		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 ^j	Sehr häufig	21	3

^a Nebenwirkungen kodiert gemäß MedDRA und klassifiziert nach Schweregrad basierend auf CTCAE v4.03.

- ^b Einschließlich Pneumonie und Herpes-simplex-Pneumonie.
- ^c Einschließlich Thrombozytopenie und verringerte Thrombozytenzahl.
- ^d Einschließlich Lymphopenie und verringerte Lymphozytenzahl.
- ^e Einschließlich Leukopenie und verringerte Leukozytenzahl.
- ^f Einschließlich Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl.
- ^g Basierend auf Augenuntersuchungen als Veränderungen des Hornhautepithels mit oder ohne Symptome charakterisiert.
- ^h Einschließlich Doppeltsehen, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und Sehverschlechterung.
- ⁱ Einschließlich trockene Augen, Augenbeschwerden und Augenjucken.
- ^j 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 κ -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_c-Analyse hatte Belantamab-Mafodotin bei der empfohlenen Dosis von 2,5 mg/kg alle drei Wochen keine signifikante QT_c-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 Gesamtansprechrage, 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

Klinisches Ansprechen	2,5 mg/kg KG (N = 97)
Gesamtansprechrage (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 Ansprechrage*, n (%) (95 % KI)	36 (26,6; 46,5)
Mediane Ansprechrage 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 Ansprechrage: 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_{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 ≥ 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. 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 ≥ 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

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

08.2020

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