

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BLNREP 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 100 mg di belantamab mafodotin.

Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 50 mg di belantamab mafodotin per mL.

Belantamab mafodotin è un coniugato farmaco-anticorpo che contiene belantamab, un anticorpo IgG1k monoclonale umanizzato afucosilato specifico per l'antigene di maturazione dei linfociti B (*B cell maturing antigen* - BCMA), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di mammifero (ovaio di criceto cinese), che è coniugato con maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere liofilizzata da bianca a gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BLNREP è indicato in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con BLNREP deve essere iniziato e supervisionato da medici con esperienza nel trattamento del mieloma multiplo.

Cure di supporto raccomandate

I pazienti devono sottoporsi ad esame oftalmico (che includa acuità visiva ed esame alla lampada a fessura) eseguito da uno specialista oftalmologo al basale, prima dei successivi 3 cicli di trattamento e come clinicamente indicato durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

I medici devono avvertire i pazienti di utilizzare lacrime artificiali senza conservanti almeno 4 volte al giorno a partire dal primo giorno di infusione proseguendo fino al completamento del trattamento, in quanto ciò può ridurre i sintomi corneali (vedere paragrafo 4.4).

Per i pazienti con sintomi di secchezza oculare, possono essere prese in considerazione terapie aggiuntive in accordo a quanto raccomandato dallo specialista oftalmologo.

Posologia

La dose raccomandata è di 2,5 mg/kg di BLENREP somministrato per infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane.

Si raccomanda la continuazione del trattamento fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche posologiche

Gli aggiustamenti alla dose raccomandata per le reazioni avverse corneali sono riportati in Tabella 1. La Tabella 2 riporta gli aggiustamenti alla dose raccomandata per altre reazioni avverse.

Gestione delle reazioni avverse corneali

Le reazioni avverse corneali possono includere risultanze all'esame oculare e/o modifiche dell'acuità visiva (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Il medico curante deve rivedere il referto dell'esame oftalmico del paziente prima della somministrazione e deve stabilire la dose di BLENREP sulla base della più alta categoria dal referto per l'occhio colpito con maggior severità, in quanto può non esservi lo stesso grado di interessamento ad entrambi gli occhi (Tabella 1).

Durante l'esame oftalmico lo specialista oftalmologo deve valutare quanto segue:

- i risultati dell'esame corneale e il declino della miglior acuità visiva corretta (BCVA - *best corrected visual acuity*)
- se vi è il declino della BCVA, deve essere stabilita la correlazione tra gli esiti dell'esame corneale e BLENREP
- devono essere segnalati al medico curante il grado di classificazione maggiore per i risultati dell'esame e la BCVA

Tabella 1. Modifiche della dose per reazioni avverse corneali

Categoria^a	Risultati dell'esame oculare	Modifiche della dose raccomandata
Lieve	<i>Risultato(i) dell'esame corneale</i> Cheratopatia superficiale lieve ^b <i>Modifiche del BCVA</i> Declino rispetto al basale di una linea dell'acuità visiva secondo Snellen	Continuare il trattamento alla dose attuale.
Moderata	<i>Risultato(i) dell'esame corneale</i> Cheratopatia superficiale moderata ^c <i>Modifiche di BCVA</i> Declino rispetto al basale di 2 o 3 linee (e non peggiore di 20/200 dell'acuità visiva secondo Snellen)	Sospendere il trattamento fino a miglioramento dei risultati dell'esame e della BCVA ad una severità lieve o migliore. Considerare di riprendere il trattamento ad una dose ridotta a 1,9 mg/kg.
Severa	<i>Risultato(i) dell'esame corneale</i> Cheratopatia superficiale severa ^d Difetto corneale epiteliale ^e <i>Modifiche di BCVA</i> Declino rispetto al basale di più di 3 linee dell'acuità visiva secondo Snellen	Sospendere fino a miglioramento dei risultati dell'esame e della BCVA a una severità lieve o migliore. Nel caso di peggioramento dei sintomi che non rispondono all'appropriata gestione, valutare l'interruzione.

^a La categoria di severità è definita sulla base dell'occhio colpito con maggiore severità in quanto può non esservi lo stesso grado di interessamento ad entrambi gli occhi.

^b Cheratopatia superficiale lieve (peggioramento documentato rispetto al basale), con o senza sintomi.

^c Cheratopatia superficiale moderata con o senza depositi a chiazze simili a microcisti, offuscamento subepiteliale (periferico), o nuova opacità stromale periferica.

^d Cheratopatia superficiale severa con o senza depositi diffusi simili a microcisti che coinvolgono la cornea centrale, offuscamento subepiteliale (centrale) o nuova opacità stromale centrale.

^e Un difetto corneale può portare a ulcere corneali. Queste devono essere gestite tempestivamente e come clinicamente indicato dallo specialista oftalmologo.

Tabella 2. Modifiche della dose per altre reazioni avverse

Reazione avversa	Severità	Modifiche della dose raccomandata
Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Grado 2-3: Conta piastrinica da 25.000 a meno di 75.000/microlitri	Valutare la sospensione di BLENREP e/o la riduzione della dose di BLENREP a 1,9 mg/kg.
	Grado 4: Conta piastrinica inferiore a 25.000/microlitri	Sospendere BLENREP fino a miglioramento della conta piastrinica a Grado 3 o migliore. Valutare di riprendere ad una dose ridotta a 1,9 mg/kg.
Reazioni da infusione (vedere paragrafo 4.4)	Grado 2 (moderato)	Interrompere l'infusione e fornire un trattamento di supporto. Dopo risoluzione dei sintomi, riprendere ad una velocità di infusione ridotta di almeno il 50%.
	Grado 3 o 4 (severo)	Interrompere l'infusione e fornire il trattamento di supporto. Dopo risoluzione dei sintomi, riprendere ad una velocità di infusione ridotta di almeno il 50%. Nel caso di reazione da infusione anafilattica o pericolosa per la vita, interrompere definitivamente l'infusione ed istituire adeguate cure di emergenza.

Le reazioni avverse sono classificate secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del *National Cancer Institute*.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (eGFR ≥ 30 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale severa vi sono dati insufficienti e non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina da maggiore di ULN a minore o uguale a $1,5 \times$ ULN o aspartato transaminasi [AST] maggiore di ULN). Nei pazienti con compromissione epatica moderata vi sono dati insufficienti e nei pazienti con compromissione epatica severa non vi sono dati per poter fare una raccomandazione riguardante la posologia (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

BLENREP non è stato studiato nei pazienti di peso corporeo < 40 kg o > 130 kg (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BLENREP nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BLENREP è per uso endovenoso.

BLNREP deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario prima della somministrazione tramite infusione endovenosa. BLNREP deve essere infuso nell'arco di almeno 30 minuti (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse corneali

Sono state segnalate reazioni avverse corneali con l'uso di BLNREP. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cheratopatia e alterazioni epiteliali simili a microcisti nell'epitelio corneale (come osservato all'esame oculare) con o senza modifiche dell'acuità visiva, visione offuscata e sintomi di secchezza oculare. I pazienti con anamnesi di secchezza oculare sono stati più inclini a sviluppare alterazioni dell'epitelio corneale. Le modifiche dell'acuità visiva possono essere associate a difficoltà nella guida o nell'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Gli esami oftalmici, comprendenti la valutazione dell'acuità visiva e l'esame alla lampada a fessura, devono essere effettuati al basale, prima dei 3 cicli di trattamento successivi e durante il trattamento come clinicamente indicato. I pazienti devono essere informati di utilizzare lacrime artificiali senza conservanti almeno 4 volte al giorno durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono evitare di usare lenti a contatto fino alla fine del trattamento.

I pazienti che manifestano cheratopatia con o senza alterazioni dell'acuità visiva possono richiedere una modifica posologica (differimento e/o riduzione) o l'interruzione del trattamento sulla base della severità delle manifestazioni (vedere Tabella 1).

Sono stati segnalati casi con cambiamenti a livello del plesso nervoso sub-basale corneale (ad es. frammentazione della fibra nervosa e perdita di fibre nervose) con risultante ipoestesia corneale e casi di ulcera corneale (cheratite ulcerativa ed infettiva) (vedere paragrafo 4.8). Le ulcere corneali devono essere gestite tempestivamente e come clinicamente indicato dallo specialista oftalmologo. Il trattamento con BLNREP deve essere interrotto fino alla guarigione dell'ulcera corneale (vedere Tabella 1).

Trombocitopenia

Gli eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) sono stati segnalati frequentemente nello studio 205678. La trombocitopenia può portare a eventi di grave sanguinamento, incluso sanguinamento gastrointestinale e intracranico.

L'emocromo completo deve essere eseguito al basale e monitorato durante il trattamento, come clinicamente indicato. I pazienti che manifestano trombocitopenia di Grado 3 o 4 o coloro in trattamento anticoagulante concomitante possono aver bisogno di un monitoraggio più frequente e devono essere gestiti con un differimento o una riduzione della dose (vedere Tabella 2). Deve essere fornita una terapia di supporto (es. trasfusioni piastriniche) secondo la pratica medica standard.

Reazioni da infusione

Sono state segnalate reazioni da infusione (IRR - *Infusion-related reactions*) con BLNREP. La maggior parte delle IRR è stata di Grado 1-2 e si è risolta nello stesso giorno (vedere paragrafo 4.8).

Nel caso di reazioni da infusione di Grado 2 o superiore durante la somministrazione, ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione a seconda della severità dei sintomi. Istituire il trattamento medico appropriato e riprendere l'infusione ad una velocità inferiore, se le condizioni del paziente sono stabili. Se si verificano IRR di Grado 2 o superiore, somministrare una premedicazione per le successive infusioni (vedere Tabella 2).

Polmonite

Con l'uso di BLENREP sono stati osservati con segnalazioni spontanee e in usi terapeutici su base nominale casi di polmonite, inclusi eventi fatali. Nei pazienti che manifestano sintomi polmonari inspiegabili di nuova insorgenza o in peggioramento (es. tosse, dispnea) si deve effettuare una valutazione per escludere un'eventuale polmonite.

Nel caso di sospetta polmonite di Grado 3 o superiore, BLENREP deve essere sospeso. Se una polmonite di Grado 3 o superiore viene confermata, deve essere iniziato un trattamento appropriato. BLENREP deve essere ripreso solo dopo una valutazione del beneficio e del rischio.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 100 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione formali con belantamab mafodotin.

Sulla base dei dati *in vitro* e i dati clinici disponibili, vi è un basso rischio di interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche per belantamab mafodotin (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

Donne

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare la terapia con BLENREP.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con BLENREP e per 4 mesi dopo l'ultima dose.

Uomini

Gli uomini con compagne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con BLENREP e per 6 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di BLENREP nelle donne in gravidanza.

Sulla base del meccanismo d'azione del componente citotossico monometil auristatina F (MMAF), belantamab mafodotin può causare danno embrio-fetale quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). È noto che le immunoglobuline G (IgG) umane attraversano la placenta; pertanto, belantamab mafodotin può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

BLENREP non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi i potenziali rischi per il feto. Se una donna in gravidanza necessita di essere sottoposta a trattamento, deve essere chiaramente informata sul rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se belantamab mafodotin sia escreto nel latte materno. Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno in piccole quantità. Poiché belantamab mafodotin è un anticorpo monoclonale di una IgG umanizzata e sulla base del meccanismo d'azione, esso può causare reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno. Le donne devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di iniziare il trattamento con BLENREP e per 3 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati negli animali e del meccanismo d'azione, belantamab mafodotin può compromettere la fertilità in donne e uomini potenzialmente fertili (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, alle donne in età fertile che desiderino avere dei figli in futuro, devono essere fornite informazioni prima della terapia sull'opzione del congelamento degli ovuli prima del trattamento. Agli uomini trattati con questo medicinale si consiglia di far congelare e conservare lo sperma prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BLENREP altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). I pazienti devono essere informati di prestare attenzione quando guidano o utilizzano macchinari in quanto BLENREP può influenzare la vista.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di BLENREP è stata valutata su 95 pazienti che hanno ricevuto 2,5 mg/kg di BLENREP nello studio 205678. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 30\%$) sono state cheratopatia (71%) e trombocitopenia (38%). Le reazioni avverse gravi più comunemente segnalate sono state polmonite (7%), piressia (7%) e IRR (3%). L'interruzione permanente dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 9% dei pazienti che hanno ricevuto BLENREP, con il 3% legato a reazioni avverse oculari.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti che ricevevano la dose raccomandata di 2,5 mg/kg di BLENREP una volta ogni 3 settimane.

Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di frequenza, ove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse segnalate nei pazienti con mieloma multiplo trattati con BLENREP

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse ^a	Frequenza	Incidenza (%)	
			Qualsiasi grado	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni	Polmonite ^b	Molto comune	11	7
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune	9	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia ^c	Molto comune	38	22
	Anemia		27	21
	Linfopenia ^d		20	17
	Leucopenia ^e		17	6
	Neutropenia ^f		15	11
Patologie dell'occhio	Cheratopatia ^g	Molto comune	71	31
	Eventi di visione offuscata ^h	Comune	25	4
	Eventi di secchezza oculare ⁱ		15	1
	Fotofobia		4	0
	Irritazione oculare	Non comune	3	0
	Cheratite ulcerativa		1	1
	Cheratite infettiva		1	1
	Ipoestesia corneale ^j	Non nota	NA	NA
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite	Not nota	NA	NA
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune	25	0
	Diarrea		13	1
	Vomito	Comune	7	2
Patologie renali e urinarie	Albuminuria ^l	Comune	2	1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	23	4
	Stanchezza		16	2
Esami diagnostici	Aspartato amino transferasi aumentata	Molto comune	21	2
	Gamma glutamil transferasi aumentata		11	3
	Creatina fosfochinasi aumentata	Comune	5	2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazioni da infusione ^k	Molto comune	21	3

NA = Non Applicabile

^a Reazioni avverse codificate tramite MedDRA e classificate per severità in base ai CTCAE v4.03.

^b Include polmonite e polmonite da herpes simplex.

^c Include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

^d Include linfopenia e conta linfocitaria diminuita.

^e Include leucopenia e conta leucocitaria diminuita.

^f Include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

^g Sulla base dell'esame oculare, caratterizzata come alterazioni dell'epitelio corneale con o senza sintomi.

^h Include diplopia, visione offuscata, acuità visiva ridotta e compromissione visiva.

ⁱ Include secchezza oculare, fastidio oculare e prurito oculare.

^j il termine preferito è ipoestesia oculare

^k Include eventi definiti come correlati all'infusione dagli sperimentatori. Le reazioni da infusione possono includere, ma non sono limitate a, piressia, brividi, diarrea, nausea, astenia, ipertensione, letargia, tachicardia.

^l Identificata da pazienti nel programma clinico di BLENREP incluso lo studio 205678. La frequenza è basata sull'esposizione globale in tutto il programma di sviluppo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse corneali

Le reazioni avverse corneali sono state valutate nello studio 205678 dalla popolazione di sicurezza (n = 218) che includeva pazienti trattati con 2,5 mg/kg (n=95). Gli eventi di disturbi degli occhi si sono verificati nel 74% dei pazienti e le reazioni avverse più comuni sono state cheratopatia o alterazioni epiteliali simili a microcisti dell'epitelio corneale [identificate all'esame oculare, con o senza sintomi] (71%), visione offuscata (25%) e sintomi di secchezza oculare (15%). È stata segnalata visione diminuita (acuità visiva secondo Snellen peggiore di 20/50) nell'occhio migliore nel 18% ed è stata segnalata perdita severa della vista (20/200 o peggiore) nell'occhio che vede meglio nell'1% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin.

Il tempo mediano all'insorgenza degli esiti corneali di Grado 2 o superiore (migliore acuità visiva corretta o cheratopatia all'esame oculare) è stato di 36 giorni (intervallo: da 19 a 143 giorni). Il tempo mediano alla risoluzione di questi esiti corneali è stato di 91 giorni (intervallo: da 21 a 201 giorni). Gli esiti corneali (cheratopatia) hanno portato a ritardi nella somministrazione della dose nel 47% dei pazienti e riduzioni di dosaggio nel 27% dei pazienti. Il tre per cento dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi corneali.

Reazioni da infusione

Negli studi clinici, l'incidenza delle reazioni da infusione (IRR) con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg è stata del 21% e la maggior parte (90%) si è verificata durante la prima infusione. La maggior parte delle IRR sono state segnalate come di Grado 1 (6%) e Grado 2 (12%) mentre il 3% ha manifestato IRR di Grado 3. IRR gravi sono state segnalate dal 4% dei pazienti e includevano sintomi di piressia e letargia. Il tempo mediano all'insorgenza e la durata mediana del primo evento di IRR sono stati di 1 giorno. Un paziente (1%) ha interrotto il trattamento in seguito a IRR, avendo manifestato IRR di Grado 3 alla prima e alla seconda infusione. Non sono state segnalate IRR di Grado 4 o 5.

Trombocitopenia

Si sono verificati eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine ridotta) nel 38% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Si sono verificati eventi trombocitopenici di Grado 2 nel 3% dei pazienti, di Grado 3 nel 9% e di Grado 4 nel 13%. Nel 2% dei pazienti si sono verificati eventi di sanguinamento di Grado 3 e non è stato segnalato nessun evento di Grado 4 o 5.

Infezioni

Nell'ambito del programma clinico di belantamab mafodotin, sono state segnalate comunemente infezioni delle vie respiratorie superiori, prevalentemente da lievi a moderate (Grado da 1 a 3), verificatesi nel 9% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi di infezioni delle vie respiratorie superiori.

L'infezione più frequente è stata la polmonite, segnalata nell'11% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. La polmonite è stata anche il più frequente evento avverso grave, segnalato nel 7% dei pazienti. Le infezioni con esito fatale sono state principalmente dovute a polmonite (1%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non si sono verificati casi di sovradosaggio.

Non ci sono antidoti specifici noti contro il sovradosaggio di belantamab mafodotin. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per qualsiasi segno o sintomo di effetti avversi e deve essere immediatamente istituito un trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati farmaco-anticorpo, codice ATC: L01FX15

Meccanismo d'azione

Belantamab mafodotin è un anticorpo monoclonale IgG1 κ umanizzato coniugato con un agente citotossico, maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF). Belantamab mafodotin si lega al BCMA della superficie cellulare e viene rapidamente internalizzato. Una volta all'interno della cellula tumorale, l'agente citotossico viene rilasciato disgregando la rete microtubulare, portando all'arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi. L'anticorpo intensifica il reclutamento e l'attivazione delle cellule immunitarie effettrici, che uccidono le cellule tumorali mediante citotossicità cellulare e fagocitosi anticorpo-dipendenti. L'apoptosi indotta da belantamab mafodotin è accompagnata da marcatori di morte cellulare immunogenica, che possono contribuire a una risposta immunitaria adattativa alle cellule tumorali.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Sulla base dell'analisi di esposizione-QTc, belantamab mafodotin non ha avuto un prolungamento QTc significativo (>10 ms) alla dose raccomandata di 2,5 mg/kg una volta ogni 3 settimane.

Immunogenicità

Negli studi clinici in pazienti con mieloma multiplo, <1% dei pazienti (2/274) è risultato positivo al test per gli anticorpi anti-belantamab mafodotin dopo aver ricevuto belantamab mafodotin. Uno dei due pazienti è risultato positivo per anticorpi neutralizzanti anti-belantamab mafodotin.

Efficacia clinica

Lo studio 205678 è uno studio multicentrico di fase II, a due bracci, in aperto, che ha valutato belantamab mafodotin in monoterapia in pazienti con mieloma multiplo che avevano recidivato dopo trattamento con almeno 3 precedenti terapie e che erano refrattari a un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38 singolarmente o in associazione. I pazienti sono stati inclusi se erano stati sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe o erano considerati non eleggibili al trapianto e avevano una malattia misurabile secondo i criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 2,5 mg/kg (N=97) o 3,4 mg/kg (N=99) di belantamab mafodotin per infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere Tabella 4).

I dati presentati di seguito derivano dalla coorte di 2,5 mg/kg, che ha ricevuto la dose terapeutica raccomandata sulla base della valutazione complessiva di beneficio rischio (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 4. Caratteristiche demografiche e di malattia al basale

Caratteristiche al basale		2,5 mg/kg (N=97)
Età	Mediana (intervallo) Intervallo interquartile	65,0 (39 - 85) 60-70
Genere	Maschio Femmina	51 (53%) 46 (47%)
ECOG al basale	0/1 2	33% (50%); 17%
Stadio ISS allo screening	II III	33 (34%) 42 (43%)
Rischio citogenetico	Alto rischio*	26 (27%)
Numero di linee precedenti	Mediana Intervallo	7 (3-21)
Durata di esposizione	Mediana Intervallo	9 settimane (2-75)
Cicli di trattamento	Mediana Intervallo	3 (1-17)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ISS= International Staging System

*fattori di alto rischio citogenetico [positivo per t (4;14), t (14;16), e 17p13del]

L'endpoint primario è stato il tasso di risposta globale valutato da un comitato indipendente di revisione (IRC, *Independent Review Committee*) sulla base dei criteri uniformi di risposta IMWG per il mieloma multiplo. La Tabella 5 mostra i risultati dello studio 205678.

Tabella 5. Efficacia di BLENREP nei pazienti con mieloma multiplo nello studio 205678

Risposta clinica	2,5 mg/kg (N = 97)
Tasso di risposta globale (ORR), % (IC al 97,5%)	32% (22; 44)
Risposta completa stringente (sCR), n (%)	2 (2%)
Risposta completa (CR), n (%)	5 (5%)
Risposta parziale molto buona (VGPR), n (%)	11 (11%)
Risposta parziale (PR), n (%)	13 (13%)
Tasso di beneficio clinico (CBR, <i>Clinical Benefit Rate</i>)*, % (IC al 95%)	36% (26,6; 46,5)
Durata mediana di risposta in mesi (IC al 95%)	11 (da 4,2 a Non raggiunto)
Probabilità di mantenimento risposta a 12 mesi (IC al 95%)	0,50 (0,29; 0,68)
Tempo mediano alla risposta in mesi (IC al 95%)	1,5 (1,0; 2,1)
Tempo mediano alla miglior risposta in mesi (IC al 95%)	2,2 (1,5; 3,6)
Sopravvivenza complessiva mediana (OS, <i>overall survival</i>) in mesi (IC al 95%)	13,7 (da 9,9 a Non raggiunto)
Probabilità di sopravvivenza a 12 mesi (IC al 95%)	0,57 (0,46; 0,66)

*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+risposta minima

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con BLENREP in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione massima di belantamab mafodotin si è verificata alla fine o poco dopo la fine dell'infusione, mentre il picco delle concentrazioni di cis-mcMMAF si è avuto ~24 ore dopo la somministrazione. Le medie geometriche delle concentrazioni di C_{max} e $AUC_{(0-tau)}$ di belantamab mafodotin sono state di 43 mcg/mL e 4666 mcg.h/mL, rispettivamente. Le medie geometriche delle concentrazioni di C_{max} e $AUC_{(0-168h)}$ di cis-mcMMAF sono state di 0,90 ng/mL e 84 ng.h/mL, rispettivamente.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario di belantamab mafodotin è stato di 10,8 L.

Biotrasformazione

Ci si aspetta che la porzione dell'anticorpo monoclonale di belantamab mafodotin vada incontro a proteolisi a piccoli peptidi e aminoacidi singoli da parte di enzimi proteolitici ubiquitari. Il cis-mcMMAF ha avuto una *clearance* metabolica limitata negli studi di incubazione con la frazione S9 epatica umana.

Interazioni farmacologiche

Studi *in vitro* hanno dimostrato che cis-mcMMAF è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP, *organic anion transporting polypeptide*)1B1 e OATP1B3, della proteina di resistenza multifarmaco (MRP, *multidrug resistance-associated protein*)1, MRP2, MRP3, della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP, *bile salt export pump*) e un possibile substrato della glicoproteina-P (P-gp, *P-glycoprotein*).

Eliminazione

Belantamab mafodotin è stato eliminato lentamente con una *clearance* plasmatica totale di 0,92 L/giorno e un'emivita di fase terminale di 12 giorni. Nel tempo, la *clearance* si è ridotta del 28% a 0,67 L/giorno con un'emivita di eliminazione di 14 giorni. Le concentrazioni pre-dose di cis-mcMMAF ad ogni dose sono state tipicamente al di sotto del limite di quantificazione (0,05 ng/mL).

In uno studio sugli animali, circa l'83% della dose radioattiva di cis-mcMMAF è stata escreta nelle feci; l'escrezione urinaria (circa il 13%) è stata una via minore; è stato rilevato cis-mcMMAF intatto nell'urina umana, senza evidenza di altri metaboliti correlati al MMAF.

Linearità/Non linearità

Belantamab mafodotin mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo di dose raccomandato con una riduzione della *clearance* nel tempo.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non sono stati condotti studi formali nei pazienti anziani. L'età non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche della popolazione.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali nei pazienti con compromissione renale. La funzione renale non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, che hanno incluso pazienti con funzione renale normale e con compromissione renale lieve o moderata.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali nei pazienti con compromissione epatica. La funzione epatica non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche della popolazione, che hanno incluso pazienti con funzione epatica normale o con compromissione epatica lieve.

Peso corporeo

Il peso corporeo è stato una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione. Si prevedeva che la C_{tau} di belantamab mafodotin fosse pari a +10% ad un peso corporeo di 100 kg (+20% a 130 kg) e a -10% ad un peso corporeo di 55 kg (-20% a 40 kg) in confronto ad un paziente tipico (75 kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia e/o farmacologia negli animali

Negli studi preclinici, i principali eventi avversi (direttamente associati a belantamab mafodotin) nel ratto e nella scimmia, a esposizioni $\geq 1,2$ volte la dose clinica raccomandata di 2,5 mg/kg, sono stati gli enzimi epatici elevati talvolta associati con necrosi epatocellulare a dosi ≥ 10 e ≥ 3 mg/kg, rispettivamente, e aumenti dei macrofagi alveolari associati con materiale eosinofilo nei polmoni a dosi ≥ 3 mg/kg (solo ratto). La maggior parte dei risultati negli animali è stata associata al farmaco coniugato citotossico, le modifiche istopatologiche osservate nei testicoli e nei polmoni non erano reversibili nel ratto.

Nel ratto e nel coniglio è stata osservata necrosi a singola cellula nell'epitelio corneale e / o aumento delle mitosi delle cellule epiteliali corneali. Nel coniglio è stata osservata infiammazione dello stroma corneale correlata a offuscamento e vascolarizzazione superficiali. Belantamab mafodotin è stato assorbito dalle cellule di tutto il corpo mediante un meccanismo non correlato all'espressione del recettore BCMA sulla membrana cellulare.

Carcinogenesi/mutagenesi

Belantamab mafodotin è risultato genotossico in un saggio di screening *in vitro* nei linfociti umani, coerentemente con l'effetto farmacologico di disgregazione dei microtubuli mediata dal cis-mcMMAF, che causa aneuploidia.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o di genotossicità definitiva con belantamab mafodotin.

Tossicologia della riproduzione

Non sono stati effettuati studi negli animali per valutare i potenziali effetti di belantamab mafodotin sulla riproduzione o sullo sviluppo. Il meccanismo d'azione consiste nell'uccidere le cellule in rapida divisione e questo avrebbe effetti su un embrione in via di sviluppo, avente cellule che si dividono

rapidamente. Vi è inoltre un rischio potenziale di modifiche ereditarie in via aneuploide nelle cellule germinali femminili.

Negli animali, sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili a dosi ≥ 10 mg/kg, che è approssimativamente 4 volte l'esposizione alla dose clinica. Sono stati individuati follicoli non-ovulatori luteinizzati nelle ovaie dei ratti dopo 3 dosi settimanali. I risultati negli organi riproduttivi maschili, che sono stati avversi e hanno progredito a seguito di dosi ripetute nel ratto, hanno incluso marcata degenerazione/atrofia dei tubuli seminiferi, che generalmente non si è risolta a seguito di interruzione della somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Citrato di sodio
Acido citrico
Trealosio diidrato
Edetato disodico
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

4 anni.

Soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita può essere conservata fino a 4 ore a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) o conservata in frigorifero (tra 2°C e 8°C) fino a 4 ore. Non congelare.

Soluzione diluita

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C) prima della somministrazione fino a 24 ore. Non congelare. Se refrigerata, far equilibrare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione.

La soluzione per infusione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) per un massimo di 6 ore (incluso il tempo di infusione).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo 1 sigillato con tappo di gomma bromobutilica e guarnizione di alluminio con cappuccio rimovibile di plastica contenente 100 mg di polvere.

Dimensione della confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione per infusione

BLENREP è un medicinale antitumorale citotossico. Devono essere seguite appropriate procedure per la manipolazione. Impiegare tecniche asettiche per la ricostituzione e la diluizione della soluzione da somministrare.

La dose raccomandata di BLENREP è di 2,5 mg/kg somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane.

Calcolare dose (mg), volume totale (mL) della soluzione richiesto e numero di flaconcini necessari sulla base del peso corporeo effettivo del paziente (kg).

Ricostituzione

1. Togliere il/i flaconcino/i di BLENREP dal frigorifero e lasciar riposare approssimativamente per 10 minuti, per raggiungere la temperatura ambiente.
2. Ricostituire ogni flaconcino con 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL. Ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.
3. Esaminare visivamente la soluzione ricostituita per la presenza di particolato e alterazioni della colorazione. La soluzione ricostituita deve essere un liquido da limpido a opalescente, da incolore a giallo a marrone. Eliminare il flaconcino ricostituito se si osserva particolato estraneo diverso da particelle proteinacee da traslucenti a bianche.

Istruzioni per la diluizione per uso endovenoso

1. Prelevare da ciascun flaconcino il volume necessario per la dose calcolata.
2. Aggiungere il quantitativo necessario di BLENREP alla sacca infusoriale contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 0,2 mg/mL e 2 mg/mL. NON AGITARE.
3. Eliminare l'eventuale soluzione ricostituita non utilizzata di BLENREP rimasta nel flaconcino.

Se la soluzione diluita non è usata immediatamente, può essere conservata in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C) fino a 24 ore prima della somministrazione. Se refrigerata, far equilibrare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) al massimo per 6 ore (incluso il tempo di infusione).

Istruzioni per la somministrazione

1. Somministrare la soluzione diluita per infusione endovenosa della durata di almeno 30 minuti impiegando un set da infusione in polivinil cloruro o in poliolefina.
2. Non è richiesta filtrazione della soluzione diluita. Tuttavia, se la soluzione diluita viene filtrata, si raccomanda un filtro in polietereossulfone (PES).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1474/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 2020
Data del rinnovo più recente: 29 giugno 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA'
 POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
 CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torrile, Parma 43056,
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il programma educativo è volto ad aiutare ematologi/oncologi, oftalmologi e pazienti a comprendere i rischi corneali associati a belantamab mafodotin, in modo che gli esiti dell'esame corneale e/o i cambiamenti della vista possano essere tempestivamente identificati e gestiti in accordo alle informazioni di prodotto del medicinale.

Prima del lancio di BLENREP (belantamab mafodotin) in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolare AIC) deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educazionali, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma con l'autorità nazionale competente.

Il titolare AIC dovrà assicurare che, in ciascuno Stato Membro dove BLENREP (belantamab mafodotin) è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi li assiste che si prevede prescrivano, dispensino e ricevano BLENREP (belantamab mafodotin) abbiano accesso a/ricevano i seguenti materiali educazionali, da disseminare tramite gli enti professionali, che consistono in:

- materiali educazionali per gli operatori sanitari (includono ematologi/oncologi/oftalmologi):
 - guide per le reazioni avverse corneali
 - scheda di screening oculistico
- materiali educazionali per il paziente
 - guide per le reazioni avverse corneali
 - schede promemoria (*wallet card*) per le gocce oculari per paziente e farmacia
- riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e foglio illustrativo (FI).

Elementi chiave da includere

Guide per le reazioni avverse corneali per l'operatore sanitario

Le guide per le reazioni avverse corneali per l'operatore sanitario conterranno le informazioni chiave riportate di seguito.

Informazioni di rilievo sui problemi di sicurezza di cheratopatia o di alterazioni epiteliali simili a microcisti nell'epitelio corneale:

- avvertire i pazienti che durante il trattamento possono verificarsi reazioni avverse corneali
- i pazienti con anamnesi di secchezza oculare sono più soggetti a sviluppare alterazioni dell'epitelio corneale.

Dettagli su come minimizzare i problemi di sicurezza sono descritti nelle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio attraverso un appropriato monitoraggio:

- gli esami oftalmici, inclusi la valutazione dell'acuità visiva e l'esame con lampada a fessura, devono essere effettuati al basale, prima dei 3 cicli di trattamento successivi e come clinicamente indicato durante il trattamento
- i pazienti che manifestano cheratopatia con o senza cambiamenti dell'acuità visiva possono aver bisogno di modifiche posologiche (differimento e/o riduzione) o interruzione del trattamento sulla base della severità degli esiti
- enfatizzare la necessità di consultare l'RCP.

Messaggi chiave da trasmettere durante la consulenza al paziente:

- i pazienti devono essere informati di utilizzare lacrime artificiali senza conservanti almeno 4 volte al giorno durante il trattamento
- i pazienti devono evitare l'uso di lenti a contatto fino alla fine del trattamento

- i pazienti devono consultare l'ematologo/oncologo se si verificano reazioni avverse corneali
- i pazienti che segnalano sintomi corneali devono essere indirizzati ad un oftalmologo
- i pazienti devono essere informati di prestare cautela quando guidano veicoli o utilizzano macchinari.

Materiali formativi per operatori sanitari

Anatomia e fisiologia dell'occhio

- sono fornite e revisionate le immagini dell'occhio
- la cheratopatia è caratterizzata sulla base dei risultati degli esami e sugli esiti riferiti dal paziente

Descrizione degli esami oculari

- i test con lampada a fessura forniscono informazioni dettagliate sulle strutture anatomiche dell'occhio. Questi esami possono aiutare a identificare una serie di condizioni, incluse cheratopatia o alterazioni epiteliali simili a microcisti nell'epitelio corneale (osservate all'esame oculare)
- la descrizione dell'acuità visiva fornisce una misura della capacità del sistema visivo di discernere sottili distinzioni nell'ambiente visivo
- la migliore acuità visiva corretta (BCVA) si riferisce all'acuità visiva ottenuta con correzione (quali gli occhiali), come misurata mediante tavola standard di Snellen dell'acuità visiva, monocularmente e binocularmente
- riassunto del punteggio dell'acuità visiva (20/20 vs <20/20) e come un punteggio inferiore a 20/20 può essere corretto e gestito dai pazienti.

Scheda di screening oculistico

- include le informazioni importanti sulle reazioni avverse corneali associate a belantamab mafodotin, la gestione delle reazioni avverse e le istruzioni per il paziente per facilitare la comunicazione tra medici prescrittori e oftalmologi

Guide per il paziente sulle reazioni avverse corneali

Le guide per il paziente sulle reazioni corneali conterranno le seguenti informazioni chiave:

- durante il trattamento possono verificarsi reazioni avverse corneali. I pazienti con anamnesi di secchezza oculare sono più soggetti a sviluppare alterazioni dell'epitelio corneale
- gli esami oftalmici, inclusi la valutazione dell'acuità visiva e l'esame con lampada a fessura, devono essere effettuati al basale, prima dei 3 cicli di trattamento successivi e come clinicamente indicato nel corso del trattamento
- i pazienti che manifestano cheratopatia con o senza alterazioni dell'acuità visiva possono aver bisogno di modifiche posologiche (differimento e/o riduzione) o dell'interruzione del trattamento sulla base della severità degli esiti
- informi l'ematologo/oncologo riguardo a qualsiasi episodio di problemi di vista o agli occhi
- consultare il FI

Una descrizione dei segni e dei sintomi del rischio di cheratopatia:

- se manifesta cambiamenti della vista mentre è in trattamento con belantamab mafodotin, si rivolta all'ematologo/oncologo. I sintomi includono:
 - rossore, secchezza, prurito, sensazione di bruciore o sensazione di sabbia o granelli negli occhi

- sensibilità alla luce
 - visione offuscata
 - dolore agli occhi
 - eccessiva lacrimazione
- se manifesta cambiamenti della vista o degli occhi dopo aver iniziato il trattamento (i cambiamenti sono migliorati, hanno persistito o sono peggiorati dall'ultimo appuntamento), si rivolga all'ematologo/oncologo
 - lo specialista le chiederà di utilizzare delle gocce oculari, denominate lacrime artificiali senza conservanti, durante il trattamento. Le applichi secondo le istruzioni.

Scheda promemoria (wallet card) del paziente per le gocce oculari

- la scheda promemoria del paziente indica che il paziente è in trattamento con belantamab mafodotin e contiene informazioni di contatto per l'ematologo/oncologo e per l'oftalmologo
- da mostrare all'operatore sanitario durante le visite di *follow-up*.

Scheda promemoria (wallet card) della farmacia per le gocce oculari

- la scheda promemoria della farmacia deve essere mostrata dai pazienti al farmacista per ottenere le gocce oculari, denominate lacrime artificiali senza conservanti, da utilizzare secondo le istruzioni.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a (4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di BLENREP nei pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, che hanno ricevuto almeno 4 precedenti terapie e la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteosoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38 e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia, il titolare AIC deve presentare i risultati dello studio DREAMM-2 (205678) che analizza l'efficacia di belantamab mafodotin nei pazienti con mieloma multiplo che hanno avuto 3 o più precedenti linee di trattamento, sono refrattari a un inibitore del proteosoma e un agente immunomodulatore e non hanno risposto ad un anticorpo anti-CD38.	febbraio 2023
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di BLENREP nei pazienti adulti con mieloma multiplo, che hanno ricevuto almeno 4 precedenti terapie e la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteosoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38 e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia, il titolare AIC deve presentare i risultati dello studio DREAMM-3 (207495), che confronta l'efficacia di belantamab mafodotin vs pomalidomide più desametasone a basse dosi (pom/dex) nei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario.	luglio 2024

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BLNREP 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
belantamab mafodotin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 100 mg di belantamab mafodotin (50 mg/ mL dopo ricostituzione)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: citrato di sodio, acido citrico, trealosio diidrato, edetato disodico, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Da utilizzare una sola volta.

Premere qui per aprire

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1474/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BLNREP 100 mg polvere per concentrato
belantamab mafodotin
EV
citotossico

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

BLENREP 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione belantamab mafodotin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BLENREP e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere BLENREP
3. Come viene somministrato BLENREP
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BLENREP
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BLENREP e a cosa serve

BLENREP contiene il principio attivo **belantamab mafodotin**, un *anticorpo monoclonale* unito a una sostanza antitumorale che può uccidere le cellule del mieloma multiplo. L'anticorpo monoclonale è una proteina progettata per cercare le cellule tumorali del mieloma multiplo nel corpo e legarsi ad esse. Una volta attaccato alle cellule tumorali, la sostanza antitumorale viene rilasciata ed uccide le cellule tumorali.

BLENREP è usato per trattare gli adulti che hanno un tumore del midollo osseo denominato mieloma multiplo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere BLENREP

Non prenda BLENREP:

- se è allergico a belantamab mafodotin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Si rivolga al medico se pensa che questo la riguardi.

Avvertenze e precauzioni

Problemi oculari

BLENREP può causare secchezza oculare, visione offuscata o altri problemi agli occhi. Deve sottoporsi a una visita oculistica prima di iniziare il trattamento e quando riceve le successive tre dosi di BLENREP. Il medico può richiedere ulteriori esami oculari mentre è in trattamento con BLENREP. Anche se la vista sembra buona, è importante che si sottoponga a una visita oculistica di controllo durante il trattamento con BLENREP perché alcuni cambiamenti possono verificarsi senza sintomi e possono essere visti solo con un esame oculare.

➔ **Non usi lenti a contatto** mentre è in trattamento.

Il medico le chiederà di usare gocce oculari denominate *lacrime artificiali senza conservanti* almeno 4 volte al giorno durante il trattamento per inumidire e lubrificare gli occhi. Deve applicarle secondo le istruzioni.

Se nota cambiamenti della vista, il medico può sospendere il trattamento con BLENREP o modificare la dose o chiederle di consultare un oculista. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con BLENREP.

➔ **Si rivolga al medico** se ha la vista offuscata o altri problemi oculari.

Lividi e sanguinamento anomali

BLENREP può ridurre il numero delle cellule del sangue denominate *piastrine* che aiutano il sangue a coagularsi.

I sintomi di una bassa conta piastrinica (*trombocitopenia*) includono:

- lividi anomali sotto la pelle,
- sanguinamento più lungo del solito dopo un test,
- sanguinamento dal naso o dalle gengive o sanguinamento più grave.

Il medico le chiederà di sottoporsi ad un esame del sangue prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento con BLENREP, per controllare che i livelli delle piastrine siano normali.

➔ **Informi il medico** se manifesta sanguinamento o lividi anomali o qualsiasi sintomo che la preoccupa.

Reazioni da infusione

BLENREP è somministrato mediante una flebo (*infusione*) in vena. Alcune persone che ricevono infusioni sviluppano *reazioni da infusione*.

➔ Vedere “Reazioni da infusione” al paragrafo 4.

Se ha avuto già in precedenza una reazione ad un’infusione di BLENREP o a qualsiasi altro medicinale:

➔ **Informi il medico o l’infermiere** prima di ricevere un’altra infusione.

Problemi polmonari (polmonite)

È stata osservata infiammazione ai polmoni grave e pericolosa per la vita in alcune persone che avevano ricevuto Blenrep.

Gli eventuali sintomi di infiammazione ai polmoni includono:

- respiro corto
- dolore al torace
- comparsa o peggioramento di tosse

Il medico può decidere di sospendere o interrompere il trattamento con BLENREP se lei presenta questi sintomi.

➔ **Informi il medico** se sviluppa qualsiasi problema ai polmoni o qualsiasi sintomo respiratorio che la preoccupa.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è destinato all'uso nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e BLENREP

- ➔ **Informi il medico** se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno:

- ➔ **Chieda consiglio al medico** prima di prendere questo medicinale.

Se è una donna in età fertile:

- il medico le chiederà di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con BLENREP
- deve usare **metodi contraccettivi** efficaci durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose di BLENREP.

Si consiglia alle donne che saranno trattate con questo medicinale e che desiderano avere figli di avvalersi di una consulenza sulla fertilità e di considerare la possibilità di congelare ovuli/embrioni prima del trattamento.

Se è un uomo in età fertile:

- deve usare **metodi contraccettivi** efficaci durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di BLENREP.

Si consiglia agli uomini che saranno trattati con questo medicinale di far congelare e conservare campioni di sperma prima del trattamento.

Allattamento

Non deve allattare con latte materno durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di BLENREP.

Non è noto se il medicinale passi nel latte materno. Si rivolga al medico a questo riguardo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

BLENREP può causare problemi di vista che possono influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

- ➔ **Non guidi veicoli e non usi macchinari** a meno che non abbia la certezza che la sua vista non è interessata. Si rivolga al medico se non è sicuro.

BLENREP contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 100 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere BLENREP

Il medico deciderà la dose corretta di BLENREP. La dose è calcolata sulla base del peso corporeo.

La dose raccomandata è di 2,5 mg di BLENREP per chilogrammo di peso corporeo. Viene somministrata dal medico o dall'infermiere mediante flebo in una vena (*infusione endovenosa*) ogni tre settimane.

Prima dell'infusione, deve applicare delle gocce oculari lubrificanti e umettanti (lacrime artificiali senza conservanti). Deve continuare ad usare le gocce oculari almeno 4 volte al giorno mentre è in trattamento con BLENREP.

Se prende più BLENREP di quanto deve

Questo medicinale le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere. Nel caso improbabile che gliene venga somministrato in quantità eccessiva (sovradosaggio), il medico controllerà se manifesta effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere BLENREP

È molto importante che si rechi a tutti gli appuntamenti, per assicurarsi che il trattamento funzioni. Se salta un appuntamento, ne fissi un altro il prima possibile.

➔ Contatti il medico o l'ospedale il prima possibile per riprogrammare l'appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni da infusione

Alcune persone possono avere reazioni simil-allergiche quando ricevono un'infusione. Queste di solito si sviluppano entro alcuni minuti o ore, ma possono svilupparsi fino a 24 ore dopo il trattamento.

I sintomi includono:

- vampate
- brividi
- febbre
- difficoltà respiratorie
- battiti cardiaci rapidi
- diminuzione della pressione arteriosa.

➔ **Chieda immediatamente assistenza medica** se pensa che questo la riguardi.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati riportati di seguito

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- problemi oculari, che includono disturbi della cornea dell'occhio (*cheratopatia*), visione offuscata e secchezza oculare
- ➔ **Leggere le informazioni** in “Problemi oculari” al paragrafo 2 di questo foglio
- numero basso delle cellule del sangue denominate piastrine che aiutano la coagulazione del sangue (*trombocitopenia*), che causa lividi e sanguinamento anomali
- ➔ **Leggere le informazioni** in “Lividi e sanguinamento anomali” al paragrafo 2 di questo foglio
- infezione ai polmoni (*polmonite*)
- febbre
- numero basso dei globuli rossi che trasportano l'ossigeno nel sangue (*anemia*), che causa debolezza e affaticamento
- numero basso dei globuli bianchi nel sangue (*linfopenia, leucopenia, neutropenia*)

- livelli anomali degli enzimi nel sangue, che indicano problemi al fegato (*aspartato aminotransferasi, gamma glutamiltransferasi*)
- nausea
- sentirsi stanco (*affaticamento*)
- diarrea.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- raffreddore o sintomi simili al raffreddore quali tosse, naso che cola o mal di gola
- vomito
- livelli anomali di creatina fosfochinasi
- sensibilità alla luce (*fotofobia*)
- irritazione agli occhi
- urine di aspetto schiumoso, che indicano un alto livello di proteine (*albuminuria*).

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- dolore agli occhi, talora accompagnato da infezione (*cheratite ulcerativa e infettiva*).

Non nota: la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili

- infiammazione dei polmoni (*polmonite*)
- riduzione della sensibilità della cornea oculare (*ipoestesia della cornea*)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BLENREP

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BLENREP

Il principio attivo è belantamab mafodotin. Un flaconcino di polvere contiene 100 mg di belantamab mafodotin. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 50 mg di belantamab mafodotin per mL.

Gli altri componenti sono citrato di sodio, acido citrico, trealosio diidrato, edetato disodico e polisorbato 80 (vedere paragrafo 2 "BLENREP contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di BLENREP e contenuto della confezione

BLENREP si presenta come una polvere da bianca a gialla in un flaconcino di vetro con un tappo di gomma e un cappuccio rimovibile in plastica. Ogni scatola contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile, Parma 43056
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 421
800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/YYYY}><{mese YYYY}>.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni passo per passo per l'uso e la manipolazione, la ricostituzione e la somministrazione

Il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

Preparazione della soluzione per infusione

BLNREP è un medicinale antitumorale citotossico. Devono essere seguite appropriate procedure per la manipolazione. Impiegare tecniche asettiche per la ricostituzione e la diluizione della soluzione da somministrare.

La dose raccomandata di BLNREP è di 2,5 mg/kg somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane.

Calcolare dose (mg), volume totale (mL) della soluzione richiesto e numero di flaconcini necessari sulla base del peso corporeo effettivo del paziente (kg).

Ricostituzione

1. Togliere il/i flaconcino/i di BLNREP dal frigorifero e lasciar riposare approssimativamente per 10 minuti, per raggiungere la temperatura ambiente.
2. Ricostituire ogni flaconcino con 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL. Ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.
3. Esaminare visivamente la soluzione ricostituita per la presenza di particolato e alterazioni della colorazione. La soluzione ricostituita deve essere un liquido da limpido a opalescente, da incolore a giallo a marrone. Eliminare il flaconcino ricostituito se si osserva particolato estraneo diverso da particelle proteinacee da traslucide a bianche.

Istruzioni per la diluizione per uso endovenoso

1. Prelevare da ciascun flaconcino il volume necessario per la dose calcolata.
2. Aggiungere il quantitativo necessario di BLNREP alla sacca infusoria contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 0,2 mg/mL e 2 mg/mL. NON AGITARE.
3. Eliminare l'eventuale soluzione ricostituita non utilizzata di BLNREP rimasta nel flaconcino.

Se la soluzione diluita non è usata immediatamente, può essere conservata in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C) fino a 24 ore prima della somministrazione. Se refrigerata, far equilibrare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) al massimo per 6 ore (incluso il tempo di infusione).

Istruzioni per la somministrazione

1. Somministrare la soluzione diluita per infusione endovenosa della durata di almeno 30 minuti impiegando un set da infusione in polivinil cloruro o in poliolefina.
2. Non è richiesta filtrazione della soluzione diluita. Tuttavia, se la soluzione diluita viene filtrata, si raccomanda un filtro in polietilensulfone (PES).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per belantamab mafodotin, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili riguardo ai cambiamenti nel plesso nervoso sub-basale corneale e alla ridotta sensibilità della cornea riscontrati in letteratura e da segnalazioni spontanee, che includono evidente correlazione temporale e di dose, un *dechallenge* positivo e in base a un meccanismo d'azione plausibile, il *Rapporteur* del PRAC ritiene che una relazione causale tra belantamab mafodotin e i cambiamenti nel plesso nervoso sub-basale corneale e la ridotta sensibilità della cornea rappresenti almeno una ragionevole possibilità. Il *Rapporteur* del PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti belantamab mafodotin devono essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su belantamab mafodotin il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente belantamab mafodotin sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.