

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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

Blenrep 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Blenrep 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Belantamab mafodotin è un coniugato farmaco-anticorpo (ADC) che contiene belantamab, un anticorpo IgG1κ 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).

Blenrep 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere contiene 70 mg di belantamab mafodotin.

Dopo la ricostituzione con 1,4 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di belantamab mafodotin.

Eccipiente con effetti noti

Un flaconcino di soluzione ricostituita contiene 0,28 mg di polisorbato 80 per 1,4 mL di soluzione estraibile.

Blenrep 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere contiene 100 mg di belantamab mafodotin.

Dopo la ricostituzione con 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di belantamab mafodotin.

Eccipiente con effetti noti

Un flaconcino di soluzione ricostituita contiene 0,4 mg di polisorbato 80 per 2 mL di soluzione estraibile.

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 di colore da bianco a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Blenrep è indicato negli adulti per il trattamento del mieloma multiplo recidivato o refrattario:

- in associazione a bortezomib e desametasone nei pazienti che hanno ricevuto almeno una terapia precedente; e
- in associazione a pomalidomide e desametasone nei pazienti che hanno ricevuto almeno una terapia precedente comprendente lenalidomide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Blenrep è 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 prima di ciascuna delle prime 4 dosi di trattamento con Blenrep e, successivamente, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La somministrazione di Blenrep deve proseguire secondo lo schema raccomandato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Blenrep è somministrato in associazione ad altri trattamenti (vedere Tabella 1). Per altri prodotti medicinali somministrati con Blenrep, vedere paragrafo 5.1 e il rispettivo Riassunto delle caratteristiche del prodotto attuale.

Tabella 1: Schema posologico iniziale raccomandato per Blenrep in associazione ad altre terapie

Regime di associazione	Schema posologico iniziale raccomandato
Con bortezomib e desametasone (BVd) ^a (Durata del ciclo = 3 settimane)	2,5 mg/kg somministrati una volta ogni 3 settimane
Con pomalidomide e desametasone (BPd) (Durata del ciclo = 4 settimane)	Ciclo 1: 2,5 mg/kg somministrato una volta Dal ciclo 2 in poi: 1,9 mg/kg somministrati una volta ogni 4 settimane

^a Bortezomib e desametasone sono somministrati per i primi 8 cicli.

Se una dose programmata di Blenrep viene saltata per motivi diversi dalle reazioni avverse, si raccomanda di riprendere Blenrep con l'inizio del ciclo di trattamento successivo previsto.

Se una dose programmata di Blenrep viene saltata a causa di reazioni avverse, si raccomanda di riprendere Blenrep con l'inizio del ciclo di trattamento successivo previsto dopo la risoluzione delle reazioni avverse (vedere Tabella 3).

Modifiche posologiche

Sono necessarie modifiche posologiche per quasi tutti i pazienti al fine di gestire la sicurezza e la tollerabilità. Nella Tabella 2 sono riportati i livelli di riduzione della dose per Blenrep. Le modifiche raccomandate per la gestione delle reazioni avverse sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 2: Schema di riduzione della dose per Blenrep

	Associazione con bortezomib e desametasone	Associazione con pomalidomide e desametasone
Schema posologico iniziale raccomandato	2,5 mg/kg ogni 3 settimane	2,5 mg/kg una volta al ciclo 1, poi 1,9 mg/kg ogni 4 settimane a partire dal ciclo 2
Dose ridotta livello 1	1,9 mg/kg ogni 3 settimane	1,9 mg/kg ogni 8 settimane
Dose ridotta livello 2	NA ^a	1,4 mg/kg ogni 8 settimane

NA = non applicabile.

^a Non vi è una dose ridotta livello 2.

Reazioni avverse oculari

Gli eventi oculari sono stati classificati in base ai risultati dell'esame oftalmico, che includono la combinazione dei risultati dell'esame corneale e la migliore acuità visiva corretta (*Best Corrected Visual Acuity, BCVA*). I risultati dell'esame oftalmico del paziente devono essere esaminati dal medico prima di stabilire la dose di Blenrep.

I risultati dell'esame corneale possono essere accompagnati o meno da alterazioni della BCVA. La severità delle reazioni avverse oculari è definita sulla base dell'occhio colpito più severamente, in quanto può non esservi lo stesso grado di interessamento ad entrambi gli occhi. Nel valutare posticipi della somministrazione o riduzioni della dose, è importante che i medici prendano in considerazione non solo i risultati dell'esame corneale, ma anche le variazioni dell'acuità visiva e i sintomi riferiti dal paziente.

Non deve essere effettuato un nuovo incremento della dose dopo una riduzione determinata da reazioni avverse oculari. L'eventuale nuovo incremento della dose in seguito a reazioni avverse non oculari deve basarsi sul giudizio clinico, se appropriato.

Tabella 3: Modifiche posologiche raccomandate in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Severità^a	Modifiche posologiche raccomandate
Reazioni avverse oculari ^b (vedere paragrafo 4.4)	Lieve (Grado 1) <i>Risultati dell'esame corneale</i> Cheratopatia puntata superficiale lieve con un peggioramento rispetto al basale, con o senza sintomi. <i>Variazione della BCVA</i> Riduzione rispetto al basale di 1 linea dell'acuità visiva secondo snellen.	Il trattamento deve essere continuato alla dose attuale.

Reazione avversa	Severità ^a	Modifiche posologiche raccomandate
	Moderata (Grado 2) <i>Risultati dell'esame corneale</i> Cheratopatia puntata superficiale moderata, depositi a chiazze simili a microcisti, offuscamento subepiteliale periferico o nuova opacità stromale periferica. <i>Variazione della BCVA</i> Riduzione rispetto al basale di 2 o 3 linee (e acuità visiva secondo snellen non peggiore di 20/200). Oppure Severa (Grado 3) <i>Risultati dell'esame corneale</i> Cheratopatia puntata superficiale severa, depositi diffusi simili a microcisti con interessamento della cornea centrale, offuscamento subepiteliale centrale o nuova opacità stromale centrale. <i>Variazione della BCVA</i> Riduzione rispetto al basale di più di 3 linee (e acuità visiva secondo snellen non peggiore di 20/200).	Sospendere il trattamento fino al miglioramento sia dei risultati dell'esame corneale che della BCVA a severità lieve o migliore. Riprendere il trattamento alla dose ridotta livello 1, come da Tabella 2. Se viene rilevata tossicità prima del ciclo di somministrazione 2 per BPd, ridurre la dose di Blenrep a 1,9 mg/kg ogni 4 settimane per il ciclo 2 e tutti i cicli successivi.
	Difetto dell'epitelio corneale come ulcere corneali o variazione della BCVA peggiore di 20/200 (Grado 4) <i>Risultati dell'esame corneale</i> Difetto dell'epitelio corneale come ulcere corneali.^b	Sospendere il trattamento fino al miglioramento sia dei risultati dell'esame corneale che della BCVA a severità lieve o migliore. Riprendere il trattamento alla dose ridotta livello 1 per BVd e alla dose ridotta livello 2 per BPd come da Tabella 2, se applicabile. In caso di peggioramento dei sintomi non responsivi a un trattamento adeguato, considerare l'interruzione permanente del trattamento.

Reazione avversa	Severità ^a	Modifiche posologiche raccomandate
	<i>Variatione della BCVA</i> Riduzione dell'acuità visiva secondo snellen a un valore peggiore di 20/200.	
Trombocitopenia ^c (vedere paragrafo 4.4)	Grado 3	Senza sanguinamento: - Per i pazienti in trattamento a 2,5 mg/kg, ridurre Blenrep a 1,9 mg/kg. Per BVd, si può valutare il ripristino della dose precedente, se appropriato, quando la trombocitopenia migliora a Grado 2 o inferiore. - Per i pazienti in trattamento a 1,9 mg/kg o meno, proseguire alla stessa dose. Con sanguinamento: - Sospendere Blenrep fino a un miglioramento a Grado 2 o inferiore. Per i pazienti precedentemente in trattamento a 2,5 mg/kg, riprendere Blenrep a 1,9 mg/kg. Per i pazienti in trattamento a 1,9 mg/kg o meno, riprendere alla stessa dose. Valutare un trattamento di supporto supplementare (ad esempio, trasfusione), secondo indicazione clinica e secondo la prassi locale.
	Grado 4	Sospendere la somministrazione. Considerare di riprendere il trattamento in caso di miglioramento a Grado 3 o inferiore e solo in assenza di sanguinamento attivo al momento della ripresa. Per i pazienti precedentemente in trattamento a 2,5 mg/kg, riprendere Blenrep a 1,9 mg/kg. Per i pazienti in trattamento a 1,9 mg/kg o meno, riprendere alla stessa dose.
Reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4)	Grado 2	Interrompere l'infusione e somministrare un trattamento di supporto. Una volta che i sintomi si sono risolti a Grado 1 o inferiore, riprendere l'infusione a una velocità ridotta di almeno il 50% ed eventualmente considerare una premedicazione.
	Grado 3	Interrompere l'infusione e somministrare un trattamento di supporto. Dopo risoluzione, riprendere la somministrazione a velocità di infusione più lenta. Per le infusioni successive valutare una premedicazione.
	Grado 4	Interrompere Blenrep in modo permanente. In caso di reazione anafilattica o potenzialmente fatale correlata all'infusione, interrompere in modo permanente l'infusione e istituire immediatamente cure di emergenza adeguate.
Polmonite (vedere paragrafo 4.8)	Grado ≥ 3	Interrompere Blenrep in modo permanente.

Reazione avversa	Severità ^a	Modifiche posologiche raccomandate
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3	Sospendere Blenrep fino a un miglioramento a Grado 1 o inferiore. Per i pazienti precedentemente in trattamento a 2,5 mg/kg, riprendere Blenrep a 1,9 mg/kg. Per i pazienti in trattamento a 1,9 mg/kg o meno, riprendere alla stessa dose.
	Grado 4	Considerare l'interruzione permanente di Blenrep. Se si prosegue il trattamento, sospendere Blenrep fino a un miglioramento a Grado 1 o inferiore. Per i pazienti precedentemente in trattamento a 2,5 mg/kg, riprendere Blenrep a 1,9 mg/kg. Per i pazienti in trattamento a 1,9 mg/kg o meno, riprendere alla stessa dose.

BCVA = migliore acuità visiva corretta; BPd = Blenrep con pomalidomide e desametasone;

BVd = Blenrep con bortezomib e desametasone.

^a Le reazioni avverse non oculari sono state classificate secondo il *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

^b Un difetto corneale può portare a ulcere corneali. Queste devono essere gestite tempestivamente e secondo le indicazioni cliniche dello specialista oftalmologo. Per definizione, l'ulcera corneale è un difetto dell'epitelio corneale con infiltrazione nello stroma sottostante.

^c Se la trombocitopenia è considerata correlata alla patologia, non è accompagnata da sanguinamento e con trasfusione si risolve a $>25 \times 10^9/L$ di piastrine, si può valutare il proseguimento del trattamento alla dose attuale

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min), moderata (eGFR 30-59 mL/min), severa (eGFR <30 mL/min senza necessità di dialisi) o con malattia renale allo stadio terminale (eGFR <15 mL/min con necessità di dialisi) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale maggiore del limite superiore della norma [ULN] fino a $\leq 1,5 \times ULN$, con qualsiasi valore di aspartato aminotransferasi [AST], oppure bilirubina totale $\leq ULN$ con $AST > ULN$). Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale superiore a $1,5 \times ULN$ fino a $\leq 3,0 \times ULN$ e qualsiasi livello di AST) o nei pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina totale $> 3,0 \times ULN$ e qualsiasi livello di AST) per poter formulare una raccomandazione posologica; in questi pazienti Blenrep deve essere usato solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

Blenrep viene somministrato in base al peso corporeo effettivo al basale ed è stato studiato in pazienti con peso corporeo compreso tra 37 e 170 kg (vedere paragrafo 5.2). In caso di variazioni del peso corporeo $>10\%$ durante il trattamento, la dose deve essere ricalcolata in base al peso corporeo effettivo al momento della somministrazione.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Blenrep nella popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo recidivato o refrattario.

Modo di somministrazione

Blenrep è esclusivamente per infusione endovenosa ed è somministrato mediante pompa per infusione endovenosa impiegando un set da infusione in polivinil cloruro o in poliolefina in circa 30 minuti. In caso di reazione correlata all'infusione (IRR), il tempo di somministrazione può essere prolungato oltre i 30 minuti, a condizione che il tempo totale di utilizzo, inclusi preparazione e somministrazione della dose, non superi le 6 ore consentite.

Blenrep non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o in bolo.

Blenrep deve essere diluito prima della somministrazione.

Non è richiesta filtrazione della soluzione diluita. Tuttavia, se la soluzione diluita viene filtrata, si raccomanda un filtro in polietersulfone (PES) da 0.2 µm o 0.22 µm.

Per le istruzioni sulla diluizione, le precauzioni prima della manipolazione o la somministrazione del medicinale, il maneggiamento e lo smaltimento dei flaconcini, 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 oculari

Reazioni avverse oculari (ad esempio, visione offuscata, occhio secco, irritazione oculare e fotofobia) sono state segnalate con l'impiego di Blenrep. I risultati più comunemente osservati all'esame corneale comprendono cheratopatia puntata superficiale, alterazioni epiteliali simili a microcisti e opacità, con o senza variazioni dell'acuità visiva o sintomi. Modifiche clinicamente rilevanti dell'acuità visiva possono essere associate a difficoltà temporanee nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari (vedere paragrafi 4.7 e 4.8). I pazienti devono essere informati di evitare temporaneamente attività come guidare o utilizzare macchinari se si verificano sintomi visivi (vedere paragrafo 4.7) e di segnalare tempestivamente ogni modifica della vista. Si raccomanda un monitoraggio oftalmologico regolare.

I medici devono inoltre invitare i pazienti a informarli della comparsa di qualsiasi sintomo oculare. Gli esami oftalmici, compresi la valutazione dell'acuità visiva e l'esame alla lampada a fessura, devono essere eseguiti prima di ciascuna delle prime 4 dosi di Blenrep e durante il trattamento, come clinicamente indicato.

Ai pazienti deve essere consigliato di utilizzare lacrime artificiali prive di conservanti almeno 4 volte al giorno durante il trattamento. I pazienti devono evitare l'uso di lenti a contatto fino alla conclusione del trattamento. Le lenti a contatto terapeutiche possono essere utilizzate sotto la supervisione di un oftalmologo.

I pazienti che presentano eventi all'esame corneale (come cheratopatia puntata superficiale o depositi simili a microcisti), con o senza variazioni dell'acuità visiva, possono richiedere una modifica della dose.

(posticipo e/o riduzione) o l'interruzione del trattamento, in base alla severità dei risultati (vedere Tabella 3).

Sono stati segnalati casi di alterazioni del plesso nervoso sub-basale della cornea (ad esempio, frammentazione e perdita delle fibre nervose) con conseguente ipoestesia corneale e casi di ulcere corneali (cheratiti ulcerative e infettive) (vedere paragrafo 4.8). Tali condizioni devono essere gestite tempestivamente e secondo le indicazioni cliniche dell'oftalmologo. Il trattamento con Blenrep deve essere interrotto fino alla guarigione delle ulcere corneali (vedere Tabella 3).

Trombocitopenia

Eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) sono stati segnalati durante il trattamento con Blenrep. La trombocitopenia può causare gravi eventi di sanguinamento, inclusi sanguinamenti gastrointestinali e intracranici (vedere paragrafo 4.8).

L'emocromo completo (*Complete blood counts*, CBC), con i conteggi differenziali e con inclusa la conta piastrinica, deve essere frequentemente monitorato nel corso del trattamento. I pazienti che presentano trombocitopenia di Grado 3 o 4 oppure coloro in trattamento anticoagulante concomitante possono richiedere un monitoraggio più frequente e possono essere gestiti con un posticipo della somministrazione o una riduzione della dose (vedere Tabella 3). Può essere somministrata una terapia di supporto (ad esempio, trasfusioni di piastrine) secondo la comune pratica clinica.

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione (*Infusion-Related Reactions*, IRR) sono state riportate con l'uso di Blenrep. La maggior parte delle IRR è risultata di Grado 1 o 2 e si è risolta lo stesso giorno (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazione correlata all'infusione di Grado 2 o superiore insorta durante la somministrazione, ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione, a seconda della severità dei sintomi. Avviare il trattamento medico appropriato e, una volta stabilizzata la condizione del paziente, riprendere l'infusione a una velocità più lenta. In caso di IRR di Grado 2 o superiore, valutare una premedicazione per le infusioni successive (vedere Tabella 3).

Polmonite

Durante il trattamento con Blenrep sono stati osservati casi di polmonite, inclusi eventi ad esito fatale. Nel caso di comparsa o peggioramento di sintomi polmonari inspiegabili (ad esempio, tosse, dispnea), i pazienti devono essere sottoposti a valutazione per escludere una possibile polmonite. In caso di polmonite sospetta o confermata di Grado 3 o superiore, si raccomanda l'interruzione del trattamento con Blenrep e l'inizio di una terapia adeguata.

Riattivazione del virus dell'epatite B

La riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) può verificarsi nei pazienti trattati con medicinali diretti contro i linfociti B, incluso Blenrep e, in alcuni casi, può evolvere in epatite fulminante, insufficienza epatica e morte. I pazienti con sierologia positiva per HBV devono essere monitorati per la comparsa di segni clinici e di laboratorio indicativi di riattivazione dell'HBV, secondo le linee guida cliniche. Nei pazienti che sviluppano una riattivazione dell'HBV durante il trattamento con Blenrep, il trattamento deve essere sospeso e i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida cliniche.

Eccipienti con effetti noti

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene polisorbato 80 (E433) che può provocare reazioni allergiche. Il flaconcino da 70 mg contiene 0,28 mg di polisorbato 80 (E433) in 1,4 mL di soluzione ricostituita estraibile e il flaconcino da 100 mg contiene 0,4 mg di polisorbato 80 (E433) in 2 mL di soluzione ricostituita estraibile.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità posologica, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base dei dati disponibili *in vitro* e clinici, il rischio di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche con belantamab mafodotin è considerato basso. Le valutazioni cliniche di farmacocinetica di belantamab mafodotin in associazione a bortezomib, lenalidomide, pomalidomide e/o desametasone non hanno indicato interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti tra belantamab mafodotin e questi medicinali a piccole molecole.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione in donne e uomini

Donne

Lo stato di gravidanza nelle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare la terapia con Blenrep. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Blenrep e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Uomini

Gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Blenrep e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di belantamab mafodotin nelle donne in gravidanza. Sulla base del meccanismo d'azione del componente citotossico monometil auristatina F (MMAF), belantamab mafodotin può causare danni embrio-fetali se somministrato durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). È noto che le immunoglobuline umane (IgG) attraversano la barriera placentare, pertanto è possibile che belantamab mafodotin, in quanto IgG, venga trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo.

Blenrep non è raccomandato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi i potenziali rischi per il feto. Se una donna in gravidanza necessita del trattamento, quest'ultima deve essere informata chiaramente del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se belantamab mafodotin sia escreto nel latte materno. Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti in piccole quantità nel latte materno. Poiché belantamab mafodotin è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG e considerando il suo meccanismo d'azione, esso può potenzialmente causare reazioni avverse gravi nei neonati e nei bambini piccoli allattati da madri in terapia.

Blenrep non deve essere utilizzato durante l'allattamento e l'allattamento deve essere evitato per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di Blenrep.

Fertilità

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

Pertanto, i medici possono fornire consulenza alle donne e agli uomini in età fertile in trattamento con Blenrep che desiderano avere figli in futuro, in merito alla preservazione della fertilità.

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.

I pazienti devono essere invitati a usare cautela nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari durante il trattamento con Blenrep in quanto il medicinale può alterare la vista e influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari, a causa dell'impatto sull'acuità visiva e di altre reazioni avverse oculari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni (di qualsiasi grado) sono state risultati all'esame corneale (compresa cheratopatia) (84%), acuità visiva ridotta (81%), trombocitopenia (62%), visione offuscata (52%), occhio secco (36%), sensazione di corpo estraneo negli occhi (32%), fotofobia (30%), irritazione oculare (28%), neutropenia (27%), anemia (23%), diarrea (23%), neuropatie (23%) e dolore oculare (21%).

Le reazioni avverse gravi più comuni (di qualsiasi grado) sono state: polmonite (9%), piressia (4%), COVID-19 (3%), polmonite da COVID-19 (3%) e trombocitopenia (2%).

La percentuale di soggetti con interruzione del trattamento dovuta a reazioni avverse è stata del 24%. La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione del trattamento è rappresentata da eventi oculari (7%).

La frequenza di riduzione della dose dovuta a reazioni avverse è stata del 63%. Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato una riduzione della dose sono state: eventi oculari (39%), trombocitopenia (12%), conta delle piastrine diminuita (6%), insonnia (5%), neuropatia sensoriale periferica (5%), neuropatia periferica (5%), neutropenia (4%), stanchezza (3%) e riduzione della conta dei neutrofili (2%).

La frequenza di posticipo della somministrazione dovuto a reazioni avverse è stata del 83%. Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato un posticipo della somministrazione sono state: eventi oculari (67%), trombocitopenia (16%), COVID-19 (11%), conta delle piastrine diminuita (8%), neutropenia (8%), infezione delle vie respiratorie superiori (7%), polmonite (7%), diarrea (4%), piressia (4%), conta dei neutrofili diminuita (4%), neuropatia sensoriale periferica (4%), bronchite (3%), polmonite da COVID-19 (3%), cataratta (3%), neuropatia periferica (3%) e alanina aminotransferasi aumentata (3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono basate sulle frequenze degli eventi avversi per ogni causa, da pazienti con mieloma multiplo esposti a belantamab mafodotin, per i quali, dopo attenta valutazione, una correlazione causale tra il medicinale e l'evento avverso è ritenuta almeno ragionevolmente possibile.

La sicurezza di belantamab mafodotin è stata valutata in più di 7500 pazienti con mieloma multiplo, includendo 516 pazienti che avevano ricevuto belantamab mafodotin in combinazioni in tripla come parte degli studi DREAMM-6 (uno studio di fase 1/2, in aperto, di esplorazione della dose), DREAMM-7 e DREAMM-8, 312 pazienti che avevano ricevuto belantamab mafodotin come monoterapia negli studi DREAMM-2 e DREAMM-3 e includendo i pazienti trattati nel contesto post-commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 4 in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Molto raro: $< 1/10\ 000$

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

Tabella 4: Reazioni avverse nei pazienti con mieloma multiplo trattati con belantamab mafodotin negli studi clinici e dopo la commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%)	
			Qualsiasi grado	Grade 3-4
Infezioni ed infestazioni	COVID-19	Molto comune	18	3
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune	15	<1
	Polmonite	Molto comune	13	7
	Infezione delle vie urinarie	Comune	9	2
	Bronchite	Comune	5	<1
	Polmonite da COVID-19	Comune	3	2
	Riattivazione dell'epatite B	Non comune	<1	<1
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia ^a	Molto comune	62	47
	Neutropenia ^b	Molto comune	27	22
	Anemia	Molto comune	23	12
	Linfocitopenia ^c	Molto comune	10	7
	Leucopenia ^d	Comune	9	4
	Neutropenia febbrile	Comune	1	1
Disturbi del sistema immunitario	Ipogammaglobulinemia	Comune	2	<1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Comune	8	<1
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune	13	1
Patologie del sistema nervoso	Neuropatie ^e	Molto comune	23	2
Patologie dell'occhio	Risultati dell'esame corneale (inclusa cheratopatia) ^{f,g}	Molto comune	84	62
	Acuità visiva ridotta ^f	Molto comune	81	50
	Visione offuscata	Molto comune	52	13
	Occhio secco	Molto comune	36	5
	Sensazione di corpo estraneo negli occhi	Molto comune	32	2
	Fotofobia	Molto comune	30	1
	Irritazione oculare	Molto comune	28	3
	Dolore oculare	Molto comune	21	<1
	Cataratta	Molto comune	13	4
	Compromissione della vista	Comune	8	5

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%)	
			Qualsiasi grado	Grade 3-4
	Lacrimazione aumentata	Comune	5	<1
	Diplopia	Comune	3	<1
	Prurito oculare	Comune	2	<1
	Fastidio oculare	Comune	1	<1
	Ulcera corneale ^h	Comune	1	<1
	Ipoestesia corneale	Non nota	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune	11	<1
	Dispnea	Comune	9	1
	Polmonite	Non comune	<1	<1
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	23	2
	Nausea	Molto comune	17	<1
	Stipsi	Molto comune	15	<1
	Vomito	Comune	7	<1
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata	Molto comune	15	2
	Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	13	3
	Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Molto comune	11	5
	Disturbo vascolare porto-sinusoidale ⁱ	Non comune	<1	<1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune	4	<1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune	11	<1
	Dolore dorsale	Molto comune	11	1
	Creatin fosfochinasi aumentata	Comune	3	1
Patologie renali e urinarie	Albuminuria ^j	Comune	3	<1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	19	3
	Piressia	Molto comune	18	<1
	Astenia	Comune	6	1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione ^k	Molto comune	11	<1

^a Include trombocitopenia e conta delle piastrine ridotta.

^b Include neutropenia e conta dei neutrofili ridotta.

^c Include linfocitopenia e conta dei linfociti ridotta.

^d Include leucopenia e conta dei globuli bianchi ridotta.

^e Include neuropatia sensoriale periferica, neuropatia periferica, nevralgia, polineuropatia, neuropatia motoria periferica, perdita sensoriale, neuropatia sensitivo-motoria periferica.

^f Sulla base dei risultati dell'esame oftalmico.

- ^g Include cheratopatia puntata superficiale, modifiche epiteliali simili a microcisti, pattern di colorazione a vortice punteggiato, offuscamento sub-epiteliale, difetti dell'epitelio corneale e opacità dello stroma con o senza cambiamenti nell'acuità visiva.
- ^h Include cheratite infettiva e cheratite ulcerativa.
- ⁱ Segni o sintomi possono includere prove della funzionalità epatica anormali, ipertensione portale, varici e ascite.
- ^j Include albuminuria, presenza di albumina nelle urine, rapporto albumina/creatinina nelle urine aumentato e microalbuminuria.
- ^k Include le reazioni avverse ritenute correlate all'infusione. Le reazioni all'infusione possono includere, ma non sono limitate a, piressia, brividi, diarrea, nausea, astenia, ipertensione, letargia e tachicardia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse oculari

Sulla base dei dati aggregati provenienti da 3 studi clinici condotti con belantamab mafodotin in associazione ad altre terapie (n = 516), gli studi DREAMM-6 (studio di Fase 1/2, in aperto, di esplorazione del dosaggio), DREAMM-7 e DREAMM-8, sono stati segnalati eventi oculari, comprendenti i risultati dell'esame oftalmico e le reazioni avverse oculari. Le più comuni (>25%) sono state acuità visiva ridotta (90%), risultati dell'esame corneale sulla base dei risultati dell'esame oftalmico (89%), visione offuscata (62%), occhio secco (44%), sensazione di corpo estraneo negli occhi (40%), fotofobia (37%), irritazione oculare (35%) e dolore oculare (27%).

I risultati dell'esame corneale (cheratopatie quali cheratopatia puntata superficiale e depositi simili a microcisti) sono state segnalate in base ai risultati dell'esame oftalmico come Grado 1 nel 5% dei pazienti, Grado 2 nel 14%, Grado 3 nel 59%, Grado 4 nel 12%. Sono stati segnalati casi di ulcera corneale (cheratiti ulcerative o infettive) in < 1% dei pazienti (n = 5). Almeno 1 risultato dell'esame corneale o evento correlato a BCVA (Grado ≥ 2) è stato segnalato nell'86% dei pazienti.

La Tabella 5 riporta un riepilogo degli eventi di visione diminuita nei pazienti con valori normali al basale (acuità visiva secondo snellen 20/25 o migliore in almeno un occhio) e dei risultati dell'esame corneale osservati nei dati aggregati di belantamab mafodotin in associazione ad altre terapie.

Tabella 5: Durata e risoluzione mediane dei primi eventi oculari negli studi clinici (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Riduzione bilaterale nella BCVA		Risultati dell'esame corneale (eventi di grado 2+)
	20/50 o peggiore	20/200 o peggiore	
Pazienti con evento, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Tempo mediano alla prima insorgenza (giorni)	85	99	43
Miglioramento del primo evento ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Risoluzione del primo evento ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Tempo mediano alla risoluzione del primo evento, giorni (intervallo)	57 (8-908)	86,5 (22-194)	106 (8-802)
Primo evento in corso ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
In trattamento e follow-up in corso, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Trattamento interrotto e follow-up in corso, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Trattamento interrotto e follow-up concluso, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = non applicabile.

- ^a Miglioramento definito come non presentare più un'acuità visiva di 20/50, 20/200 o inferiore in almeno un occhio.
- ^b Al momento del cut-off dei dati (DREAMM-6: 28 FEB 2023; DREAMM-7: 02 OTT 2023; DREAMM-8: 29 GEN 2024).
- ^c Risoluzione della BCVA definita come 20/25 o superiore in almeno un occhio.
- ^d Risoluzione dei risultati dell'esame corneale definita come Grado 1 o inferiore dei risultati dell'esame oftalmico.

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi DREAMM-6, DREAMM-7 e DREAMM-8 (n = 516), l'incidenza delle IRR è stata del 6%. Quasi tutte le IRR sono state segnalate come di Grado 1 (2%) e di Grado 2 (4%), mentre < 1% ha manifestato IRR di Grado 3. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di IRR. L'incidenza delle IRR è stata del 4% durante la prima infusione, < 1% durante la seconda infusione e del 2% durante le infusioni successive. Le IRR sono state gestite nel 3% dei pazienti con un evento mediante riduzione della dose e nel 41% mediante posticipo della somministrazione, mentre il 50% ha avuto bisogno di premedicazione aggiuntiva.

Trombocitopenia

Negli studi DREAMM-6, DREAMM-7 e DREAMM-8 (n = 516), gli eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) si sono verificati nel 74% dei pazienti. Gli eventi trombocitopenici di Grado 2 si sono verificati nel 10% dei pazienti, quelli di Grado 3 nel 26% e quelli di Grado 4 nel 33%. Un sanguinamento clinicamente significativo ($\geq$ Grado 2) si è verificato nel 5% dei pazienti con concomitanti bassi livelli piastrinici (Gradi 3-4). Tali eventi di sanguinamento clinicamente significativi hanno incluso: trombocitopenia, conta delle piastrine diminuita, epistassi, emorragia delle vie urinarie, emorragia emorroidaria, emorragia gastrointestinale, emorragia dalla bocca, emorragia cerebrale ed ematuria, e sono risultati di Grado 2 in < 1%, di Grado 3 nel 2%, di Grado 4 nel 3% e di Grado 5 in < 1% dei pazienti. Il tempo mediano di prima insorgenza di trombocitopenia è stato di 8 giorni (intervallo: 1-659 giorni). La durata mediana di prima insorgenza di trombocitopenia è stata di 15 giorni (intervallo: 1-361 giorni). La trombocitopenia è stata gestita nel 35% dei pazienti con un evento mediante riduzione della dose e nel 44% mediante posticipo della somministrazione, mentre il 2% ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento.

Infezioni

Negli studi DREAMM-6, DREAMM-7 e DREAMM-8 (n = 516), il COVID-19 è stato segnalato nel 23% dei pazienti con il 4% di Grado 3 e < 1% di Grado 4. Un esito fatale si è verificato in < 1% dei pazienti, il 16% ha avuto un evento che ha portato a posticipo della somministrazione, mentre < 1% ha richiesto l'interruzione permanente.

Negli studi DREAMM-6, DREAMM-7 e DREAMM-8 (n = 516), la polmonite è stata riportata nel 18% dei pazienti con il 9% di Grado 3 e < 1% di Grado 4. Degli eventi di polmonite verificatisi, il 2% ha avuto un esito fatale, < 1% ha portato a una riduzione della dose, 11% ha comportato un posticipo della somministrazione, mentre il 2% ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento.

Negli studi DREAMM-6, DREAMM-7 e DREAMM-8 (n = 516) la polmonite da COVID-19, è stata segnalata nel 5% dei pazienti con il 3% di Grado 3 e < 1% di Grado 4. Un esito fatale si è verificato nell'1% dei pazienti, il 4% ha avuto un evento che ha portato a posticipo della somministrazione, mentre < 1% ha richiesto l'interruzione permanente.

Anziani

Negli studi DREAMM-6, DREAMM-7 e DREAMM-8 (n = 516), 226 pazienti avevano meno di 65 anni di età, 211 pazienti avevano età compresa tra 65 anni e meno di 75 e 79 pazienti avevano età pari o superiore a 75 anni. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 45% dei pazienti con meno di 65 anni

rispetto al 60% in quelli di età compresa tra 65 anni e meno di 75 e al 56% in quelli di età pari o superiore a 75 anni. La reazione avversa grave più comune è stata la polmonite nel 9% dei pazienti con meno di 65 anni, nel 17% nel gruppo di età compresa tra 65 anni e meno di 75 e nel 9% nel gruppo di età pari o superiore a 75 anni.

Eventi oculari (Grado 3 o 4) si sono verificati nel 76% dei pazienti con meno di 65 anni di età, rispetto al 79% in quelli di età compresa tra 65 anni e meno di 75 e al 71% di quelli di età pari o superiore a 75 anni.

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

Non esiste un antidoto specifico noto per il sovradosaggio di belantamab mafodotin. In caso di sospetto sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale comparsa di segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere avviato un trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Belantamab mafodotin è un anticorpo monoclonale IgG1kappa umanizzato coniugato con un agente citotossico, mcMMAF. Belantamab mafodotin si lega al BCMA della superficie cellulare e viene rapidamente internalizzato. Una volta all'interno della cellula tumorale, l'agente citotossico (cys-mcMMAF) viene rilasciato, disgregando la rete microtubulare e portando all'arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi. L'anticorpo inoltre aumenta 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 verso le cellule tumorali.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Belantamab mafodotin o cys-mcMMAF non hanno determinato un prolungamento significativo dell'intervallo QTc (> 10 ms) a dosi fino a 3,4 mg/kg una volta ogni 3 settimane.

Immunogenicità

Gli anticorpi anti-farmaco (ADA) sono stati rilevati raramente. Non è stata osservata alcuna evidenza di un impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

DREAMM-7: belantamab mafodotin in associazione a bortezomib e desametasone

L'efficacia e la sicurezza di belantamab mafodotin in associazione a bortezomib e desametasone (BVd) sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato (1:1), in aperto, di Fase 3, condotto su

pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) recidivati dopo trattamento con almeno una linea di terapia precedente.

Nel braccio BVd (N = 243), i pazienti hanno ricevuto belantamab mafodotin 2,5 mg/kg per infusione endovenosa ogni 3 settimane il giorno 1 di ciascun ciclo; bortezomib 1,3 mg/m² (per via sottocutanea) nei giorni 1, 4, 8 e 11 dei cicli da 1 a 8 (cicli di 21 giorni); e desametasone 20 mg (per infusione endovenosa o per via orale) il giorno stesso e il giorno successivo alla somministrazione di bortezomib. Nel braccio daratumumab, bortezomib e desametasone (DVd, N = 251), i pazienti hanno ricevuto daratumumab 16 mg/kg (EV) ogni settimana per i cicli da 1 a 3, ogni 3 settimane per i cicli da 4 a 8 e ogni 4 settimane per i cicli ≥ 9. Gli schemi di somministrazione di desametasone e bortezomib sono stati gli stessi nei due bracci di trattamento. Il trattamento è proseguito per entrambi i bracci fino a progressione di malattia, decesso, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso o conclusione dello studio. I pazienti sono stati stratificati secondo il *Revised International Staging System* (R-ISS), la precedente esposizione a bortezomib e il numero di linee di terapia precedenti.

I principali criteri di eleggibilità dello studio prevedevano diagnosi confermata di MM definito secondo i criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG), trattamento precedente con almeno una linea di terapia per MM, progressione documentata della malattia durante o dopo la più recente terapia ricevuta. Sono stati esclusi i pazienti intolleranti a bortezomib, refrattari a bortezomib somministrato due volte a settimana, trattati in precedenza con terapia mirata al BCMA, con neuropatia periferica o dolore neuropatico ≥ Grado 2 in corso, o con malattia dell'epitelio corneale attiva, eccetto cheratopatia puntata lieve.

L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata in cieco da un Comitato di Revisione Indipendente (IRC) secondo i criteri IMWG per il MM.

È stata valutata l'efficacia per un totale di 494 pazienti nello studio DREAMM-7. Le caratteristiche e i dati demografici al basale erano simili nei due bracci, includendo: età mediana: 65 anni (36% tra 65 e 74 anni e 14% di età pari o superiore a 75 anni); 55% maschi, 45% femmine; 83% bianchi, 12% asiatici, 4% neri, <1% razza mista; stadio R-ISS allo screening I (41%), II (53%), III (5%); il 28% con alto rischio citogenetico, numero mediano di 1 linea di terapia precedente; l'8% presentava malattia extramidollare (EMD); tra i pazienti che hanno ricevuto trattamento (N = 488), *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) 0 (48%), 1 (48%), o 2 (4%). Nel braccio BVd, il 90% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), l'81% aveva ricevuto in precedenza una terapia immunomodulante (lenalidomide, talidomide, pomalidomide) e il 67% aveva effettuato un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Il 9% dei pazienti era refrattario alla terapia con inibitori del proteasoma e il 39% era refrattario alla terapia immunomodulante. Nel braccio DVd, l'86% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), l'86% aveva ricevuto in precedenza una terapia immunomodulante (lenalidomide, talidomide, pomalidomide) e il 69% aveva effettuato un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Il 10% dei pazienti era refrattario alla terapia con inibitori del proteasoma e il 41% era refrattario alla terapia immunomodulante.

I pazienti trattati con belantamab mafodotin in associazione a bortezomib e desametasone hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, della sopravvivenza globale (OS) e del tasso di negatività della malattia minima residua (MRD) rispetto a daratumumab, bortezomib e desametasone. I risultati di efficacia alla prima analisi ad interim (cut-off dei dati: 2 ottobre 2023), eccetto per l'OS, presentata sulla base della seconda analisi ad interim (cut-off dei dati: 7 ottobre 2024), sono riportati nella Tabella 6 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 6: Risultati di efficacia nello studio DREAMM-7

	Belantamab mafodotin più bortezomib e desametasone (BVd)^a N = 243	Daratumumab più bortezomib e desametasone (DVd)^a N = 251
Endpoint primario		
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^b		
Numero (%) di pazienti con evento	91 (37)	158 (63)
Mediana in mesi (IC 95%) ^c	36,6 (28,4-NR)	13,4 (11,1-17,5)
Hazard ratio (IC 95%) ^d	0,41 (0,31-0,53)	
Valore di <i>p</i> ^e	<0,00001	
Endpoint secondari		
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero (%) di pazienti con evento	68 (28)	103 (41)
Mediana in mesi (IC 95%) ^c	NR (NR-NR)	NR (41-NR)
Hazard ratio (IC 95%) ^d	0,58 (0,43-0,79)	
Valore di <i>p</i>	0,00023	
Tasso di negatività della malattia minima residua (MRD)^{b, f, g}		
Percentuale di pazienti, (IC 95%)	24,7 (19,4-30,6)	9,6 (6,2-13,9)
Valore di <i>p</i> ^h	<0.00001	

IC = intervallo di confidenza; NR = non raggiunto.

^a I dati di efficacia si basano sulla popolazione *intent-to-treat* (ITT)

^b La risposta è stata valutata dall'IRC secondo i criteri IMWG.

^c Secondo il metodo di Brookmeyer e Crowley.

^d Basato su un modello di regressione di Cox stratificato.

^e Valore di *p* unilaterale basato sul test log-rank stratificato.

^f Per pazienti con una risposta completa o migliore.

^g Valutato mediante Next Generation Sequencing (NGS) con soglia 10⁻⁵.

^h Valore di *p* bilaterale basato sul test stratificato di Cochran-Mantel-Haenszel.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo l'IRC nel DREAMM-7

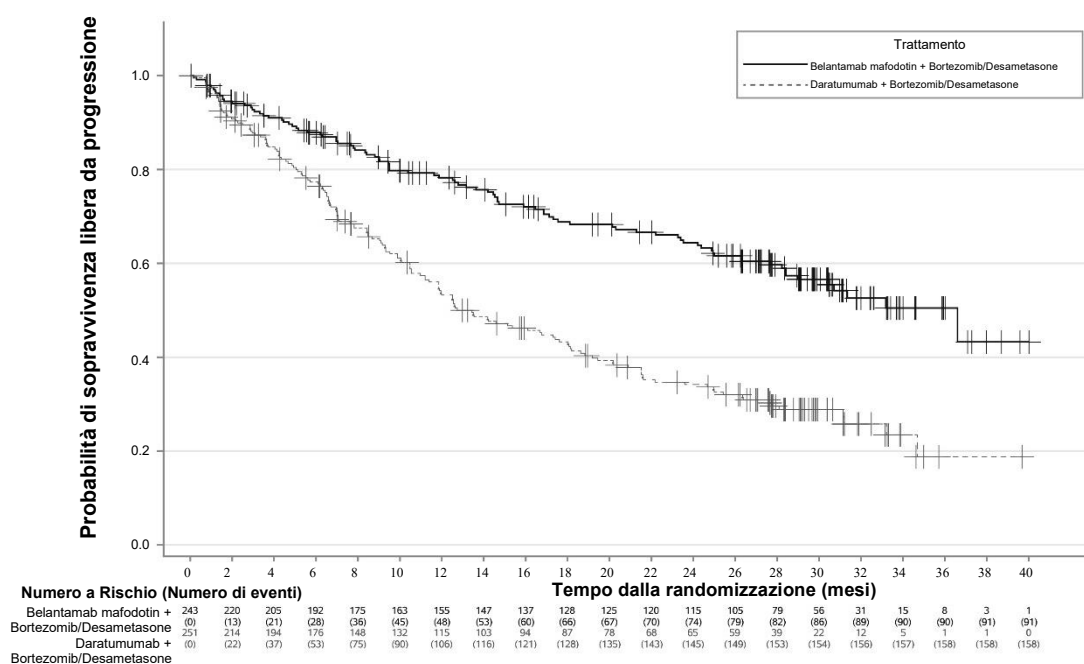
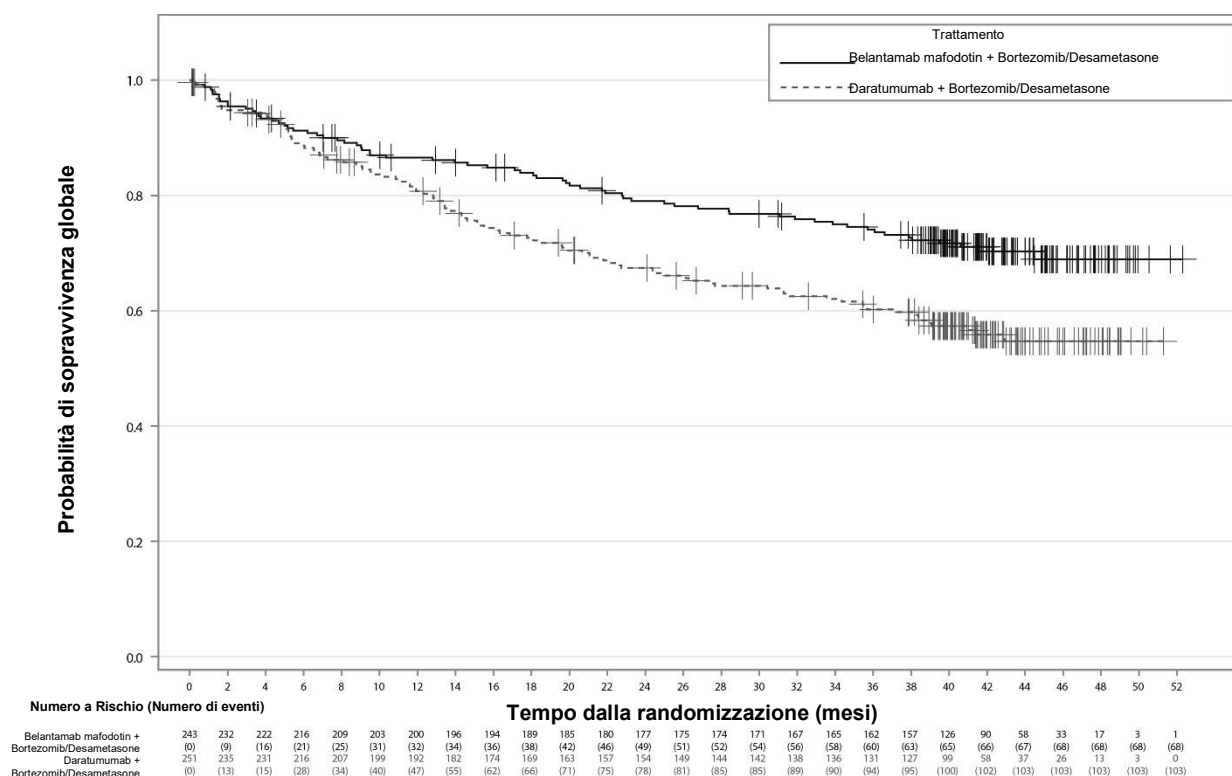


Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nel DREAMM-7



DREAMM-8: belantamab mafodotin in associazione a pomalidomide e desametasone

L'efficacia e la sicurezza di belantamab mafodotin in associazione a pomalidomide e desametasone (BPd) sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato (1:1), in aperto, di Fase 3, condotto su pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) recidivati dopo trattamento con almeno una linea di terapia precedente, comprendente lenalidomide.

Nel braccio BPd (N = 155), i pazienti hanno ricevuto belantamab mafodotin 2,5 mg/kg per infusione endovenosa una volta il giorno 1 del ciclo 1 (cicli di 28 giorni), seguito da belantamab mafodotin 1,9 mg/kg per infusione endovenosa ogni 4 settimane a partire dal giorno 1 del ciclo 2 (cicli di 28 giorni); pomalidomide 4 mg (per via orale [PO]) somministrata nei giorni da 1 a 21; e desametasone 40 mg PO nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo (cicli da 28 giorni). Nel braccio pomalidomide, bortezomib e desametasone (PVd) (N = 147), pomalidomide 4 mg PO è stato somministrato ogni 3 settimane nei giorni da 1 a 14 di ogni ciclo (cicli da 21 giorni); bortezomib 1,3 mg/m² somministrato per via sottocutanea nei giorni 1, 4, 8 e 11 nei cicli da 1 a 8 e nei giorni 1 e 8 dal ciclo ≥9 (cicli di 21 giorni). Desametasone 20 mg PO è stato somministrato il giorno della somministrazione di bortezomib e il giorno successivo. Il dosaggio di desametasone in ciascun braccio è stato ridotto della metà nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Il trattamento in entrambi i bracci è proseguito fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso, inizio di una nuova terapia antitumorale o conclusione dello studio/decesso. I pazienti sono stati stratificati in base a numero di linee di trattamento precedenti, esposizione precedente a bortezomib, precedente trattamento con anti-CD38 e stato secondo l'*International Staging System* (ISS).

I principali criteri di eleggibilità prevedevano diagnosi confermata di MM definito secondo i criteri dell'IMWG, trattamento precedente con almeno una linea di terapia per MM, comprendente lenalidomide, e progressione documentata di malattia durante o dopo la più recente terapia ricevuta. Sono stati esclusi i pazienti se avevano ricevuto in precedenza un trattamento con pomalidomide o se ne erano intolleranti, se erano stati trattati in precedenza con terapia mirata al BCMA oppure se presentavano una malattia corneale attiva, ad eccezione della cheratopatia puntata lieve.

L'obiettivo primario di efficacia era la PFS, valutata da un IRC in cieco secondo i criteri IMWG per il MM.

È stata valutata l'efficacia per un totale di 302 pazienti nello studio DREAMM-8. Le caratteristiche e i dati demografici al basale erano simili nei due bracci, includendo: età mediana: 67 anni (43% tra 65 e 74 anni e 18% di età pari o superiore a 75 anni); 60% maschi, 40% femmine; 86% bianchi, 12% asiatici, < 1% nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico, < 1% razza mista; stadio ISS allo screening I (59%), II (26%), III (15%); il 33% con alto rischio citogenetico, numero mediano di 1 linea di terapia precedente; il 10% presentava EMD; tra i pazienti che hanno ricevuto trattamento (N = 295), ECOG PS 0 (55%), 1 (42%) o 2 (3%). Nel braccio BPd, il 100% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una terapia immunomodulante (lenalidomide, talidomide), il 90% dei pazienti aveva ricevuto una terapia precedente con inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), il 25% dei pazienti aveva ricevuto una terapia precedente con anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) e il 64% dei pazienti aveva in precedenza ricevuto un ASCT. L'82% dei pazienti era refrattario alla terapia immunomodulante, il 26% dei pazienti era refrattario alla terapia con inibitori del proteasoma e il 23% dei pazienti era refrattario alla terapia anti-CD38. Nel braccio PVd, il 100% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una terapia immunomodulante (lenalidomide, talidomide), il 93% dei pazienti aveva ricevuto una terapia precedente con inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), il 29% dei pazienti aveva ricevuto una terapia precedente con anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, anti-CD38) e il 56% dei pazienti aveva in precedenza ricevuto un ASCT. Il 76% dei pazienti era refrattario alla terapia immunomodulante, il 24% dei pazienti era refrattario alla terapia con inibitori del proteasoma e il 24% dei pazienti era refrattario alla terapia anti-CD38.

I pazienti trattati con belantamab mafodotin in associazione a pomalidomide e desametasone hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nella popolazione complessiva rispetto a pomalidomide, bortezomib e desametasone. I risultati di efficacia al momento della prima analisi ad interim (cut-off dei dati: 29 gennaio 2024) sono presentati nella Tabella 7 e nelle Figure 3 e 4.

Tabella 7: Risultati di efficacia nel DREAMM-8

	Belantamab mafodotin più pomalidomide e desametasone (BPd) ^a N = 155	Pomalidomide più bortezomib e desametasone (PVd) ^a N = 147
Endpoint primario		
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^b		
Numero (%) di pazienti con evento	62 (40)	80 (54)
Mediana in mesi (IC 95%) ^{c, d, e}	NR (20,6-NR)	12,7 (9,1-18,5)
Hazard ratio (IC 95%) ^f	0,52 (0,37-0,73)	
Valore di <i>p</i> ^g	<0,001	
Endpoint secondariⁱ		
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero (%) di pazienti con evento	49 (32)	56 (38)
Mediana in mesi (IC 95%) ^c	NR (33-NR)	NR (25,2-NR)
Hazard ratio (IC 95%) ^f	0,77 (0,53-1,14)	
Tasso di negatività della malattia minima residua (MRD)^{b, i, j}		
Percentuale di pazienti (IC 95%)	23,9 (17,4-31,4)	4,8 (1,9-9,6)

IC = intervallo di confidenza; NR = non raggiunto.

^a I dati di efficacia si basano sulla popolazione *intent-to-treat* (ITT).

^b La risposta è stata valutata dall'IRC secondo i criteri IMWG.

^c Secondo il metodo di Brookmeyer e Crowley.

^d Follow-up mediano di 21,8 mesi.

^e Al momento del cut-off dei dati (29 GEN 2024).

^f Basato su un modello di regressione di Cox stratificato.

^g Valore di *p* unilaterale basato sul test log-rank stratificato.

^h I risultati non hanno raggiunto la significatività statistica.

ⁱ Per pazienti con una risposta completa o migliore.

^j Valutato mediante NGS con soglia 10⁻⁵.

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo l'IRC nel DREAMM-8

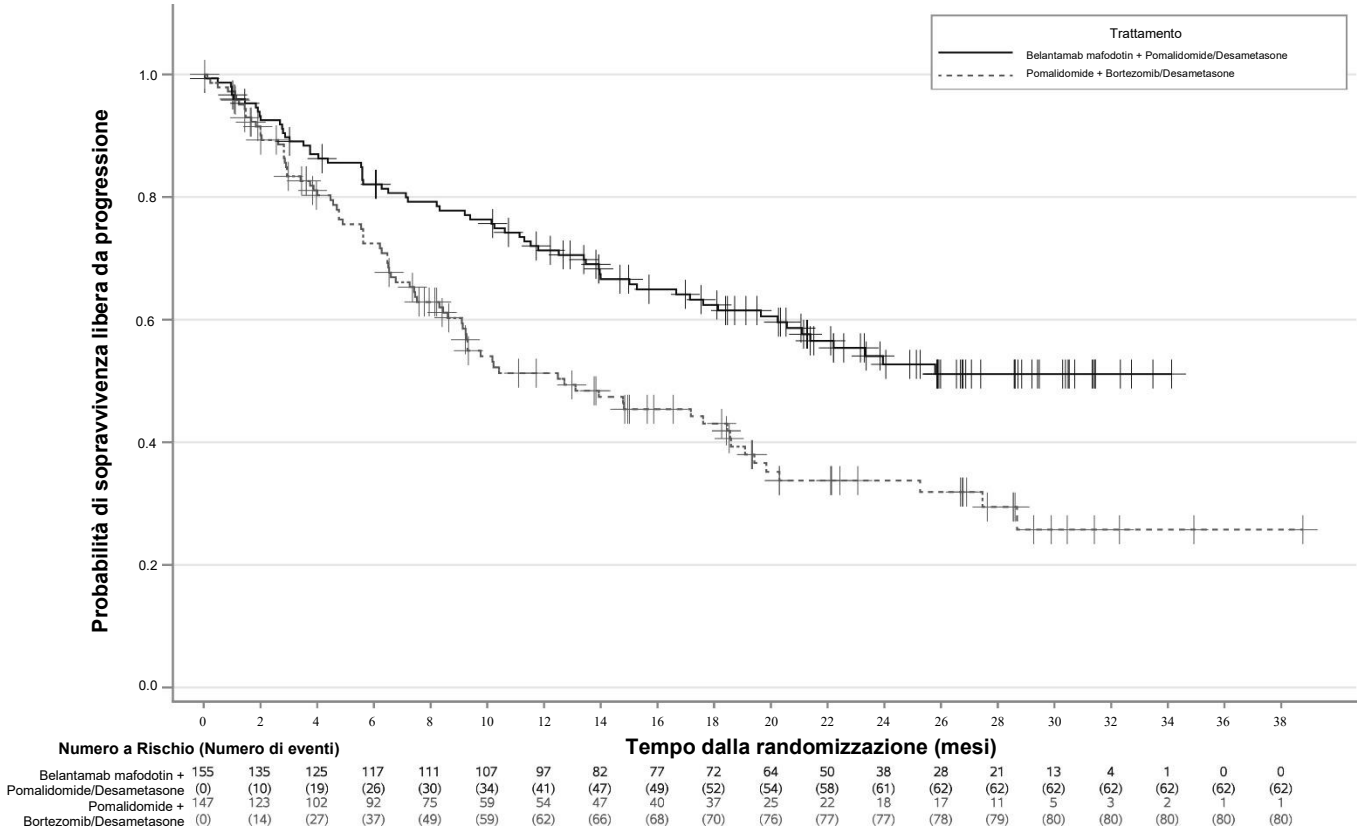
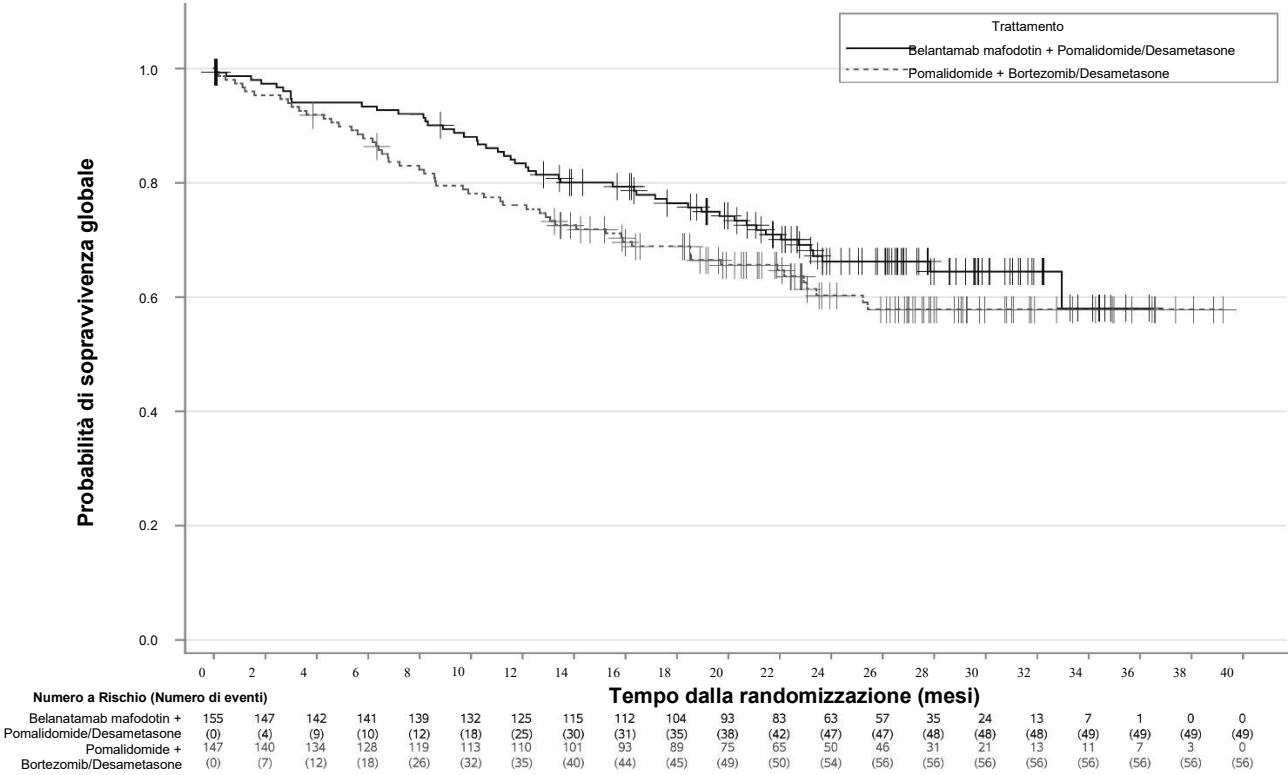


Figura 4: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nel DREAMM-8



Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione massima di belantamab mafodotin ADC si è verificata al termine o subito dopo il termine dell'infusione, mentre le concentrazioni di cys-mcMMAF hanno raggiunto il picco ~24 ore dopo la somministrazione.

La Tabella 8 descrive la farmacocinetica di belantamab mafodotin per le dosi da 2,5 mg/kg somministrate il giorno 1 del ciclo 1, alla fine del primo intervallo di 3 settimane.

Tabella 8: Farmacocinetica di belantamab mafodotin alla fine del primo intervallo di 3 settimane^a

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

ADC = coniugato farmaco-anticorpo; AUC = area sotto la curva; C_{avg21} = concentrazione media di belantamab mafodotin su 21 giorni; C_{max} = concentrazione plasmatica massima; C_{tau} = concentrazione alla fine dell'intervallo tra le dosi.

^a Dati presentati come media geometrica (%CV), sulla base dei modelli di PK della popolazione.

^b L'AUC per l'ADC è AUC_(0-21giorni), mentre per cys-mcMMAF è AUC_(0-7giorni).

L'accumulo di belantamab mafodotin (ADC) è risultato da minimo a moderato (il rapporto dal ciclo 3 al ciclo 1 era 1,13 per la C_{max} e 1,58 per l'AUC) e l'accumulo di cys-mcMMAF è stato trascurabile, come osservato negli studi clinici con regime di somministrazione ogni 3 settimane.

Distribuzione

In vitro, cys-mcMMAF ha mostrato un basso legame proteico (70% non legato a una concentrazione di 5 ng/mL) nel plasma umano, in maniera dipendente dalla concentrazione.

Sulla base dell'analisi PK di popolazione, la media geometrica (CV% geometrico) del volume di distribuzione allo stato stazionario di belantamab mafodotin era pari a 10,8 L (22%).

Biotrasformazione

Ci si aspetta che la componente di belantamab mafodotin di anticorpo monoclonale vada incontro a proteolisi in piccoli peptidi e singoli aminoacidi ad opera di enzimi proteolitici ubiquitari. Cys-mcMMAF ha mostrato una clearance metabolica limitata negli studi di incubazione con frazione S9 epatica umana.

Interazioni farmacologiche

Studi *in vitro* hanno dimostrato che cys-mcMMAF non è un inibitore, un induttore né un substrato sensibile degli enzimi del citocromo P450, ma è un substrato del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)1B1 e OATP1B3, della proteina associata alla resistenza multifarmaco (MRP)1, MRP2, MRP3, della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) e un possibile substrato della glicoproteina-P (P-gp). Non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con inibitori o induttori di questi enzimi e trasportatori.

Eliminazione

Sulla base dell'analisi PK di popolazione condotta su pazienti trattati con belantamab mafodotin in monoterapia o in associazione con altri medicinali, la media geometrica (CV% geometrico) della clearance sistemica iniziale (CL) di belantamab mafodotin (ADC) era di 0,901 L/giorno (40%), mentre l'emivita di eliminazione era di 13 giorni (26%). Dopo il trattamento, la CL allo stato stazionario è era 0,605 L/giorno (43%), ovvero circa il 33% inferiore rispetto alla CL sistemica iniziale, con una emivita di eliminazione di 17 giorni (31%).

La frazione di cys-mcMMAF intatto escreta nelle urine non è risultata sostanziale (circa il 18% della dose) dopo la somministrazione della dose al ciclo 1, senza evidenza di altri metaboliti correlati alla MMAF.

Linearità/non linearità

Belantamab mafodotin presenta una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio raccomandato, con una riduzione della clearance nel tempo.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base di una popolazione di pazienti di età compresa tra 32 e 89 anni, l'età non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, incluse compromissione severa (eGFR 15-29 mL/min, n = 8) e malattia renale allo stadio terminale (eGFR < 15 mL/min) con dialisi (n = 8) o senza dialisi (n = 5), la C_{max} di belantamab mafodotin e l' $AUC_{(0-\tau)}$ sono state approssimativamente entro il 20% dei valori osservati nei pazienti con funzionalità renale normale o compromissione renale lieve (eGFR $\geq$ 60 mL/min, n = 8). Per cys-mcMMAF, i cambiamenti di C_{max} e $AUC_{(0-168h)}$ sono stati più variabili (approssimativamente entro circa il doppio). In generale, la compromissione renale non ha un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di belantamab mafodotin o di cys-mcMMAF.

La funzionalità renale (eGFR 12-150 mL/min) non è risultata una covariata significativa nelle analisi di farmacocinetica di popolazione che includevano pazienti con funzionalità renale normale, compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min), moderata (eGFR 30-59 mL/min), o severa (eGFR <30 mL/min senza necessità di dialisi).

Non si prevede che belantamab mafodotin venga rimosso mediante dialisi a causa delle sue dimensioni molecolari. Sebbene il cys-mcMMAF libero possa essere rimosso tramite dialisi, l'esposizione sistemica a cys-mcMMAF è molto bassa e non si è mostrata associata all'efficacia o alla sicurezza, sulla base dell'analisi esposizione-risposta.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali su pazienti con compromissione epatica. La funzionalità epatica, secondo la classificazione del *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, non è risultata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione che includevano pazienti con funzionalità epatica normale, compromissione epatica lieve (bilirubina totale > ULN fino a $\leq 1,5 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST, oppure bilirubina totale $\leq$ ULN con AST > ULN) o moderata (bilirubina totale da > $1,5 \times$ ULN fino a $\leq 3 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST). Sono disponibili dati limitati per i pazienti con compromissione epatica moderata (n = 5) o severa (n = 1, bilirubina totale > $3 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST) nelle analisi farmacocinetiche di popolazione.

Peso corporeo

Il peso corporeo (compreso tra 37 e 170 kg) è risultato essere una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, ma questo effetto verrà regolato dal regime di dosaggio proporzionale al peso (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia e/o farmacologia negli animali

Negli studi preclinici, i principali eventi avversi (direttamente correlati a belantamab mafodotin) in ratto e scimmia, a esposizioni simili alla dose clinica raccomandata di 2,5 mg/kg, sono stati enzimi epatici elevati talvolta associati a necrosi epatocellulare rispettivamente a dosi ≥ 10 mg/kg e ≥ 3 mg/kg; aumento dei macrofagi alveolari associato a materiale eosinofilo nei polmoni a dosi ≥ 3 mg/kg (solo nel ratto). La maggior parte degli eventi osservati negli animali era correlata al farmaco citotossico coniugato, le alterazioni istopatologiche osservate a livello di testicoli e polmoni non sono state reversibili nei ratti.

È stata osservata necrosi cellulare singola nell'epitelio corneale e/o aumento delle mitosi delle cellule dell'epitelio corneale in ratto e coniglio. Nei conigli è stata osservata infiammazione dello stroma corneale, correlata a opacità superficiale e vascolarizzazione. Belantamab mafodotin è stato captato nelle cellule di tutto l'organismo attraverso un meccanismo indipendente dall'espressione del recettore BCMA sulla membrana cellulare.

Cancerogenesi/mutagenesi

Belantamab mafodotin è risultato genotossico in un test di screening del micronucleo *in vitro* su linfociti umani, coerente con l'effetto farmacologico della disgregazione dei microtubuli mediata da cys-mcMMAF e conseguente aneuploidia.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità né studi definitivi di genotossicità con belantamab mafodotin.

Tossicologia riproduttiva

Non sono stati effettuati studi sugli animali per valutare i potenziali effetti di belantamab mafodotin sulla riproduzione o sullo sviluppo. Il meccanismo d'azione, che consiste nell'eliminazione delle cellule a rapida divisione, avrebbe effetti su un embrione in sviluppo, che presenta cellule a rapida divisione. Esiste inoltre un potenziale rischio di alterazioni ereditarie dovute ad aneuploidia nelle cellule germinali femminili.

Effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili sono stati osservati negli animali a dosi ≥ 10 mg/kg, corrispondenti a circa 4 volte l'esposizione alla dose clinica. Nei ratti, sono stati osservati follicoli luteinizzati non ovulatori nelle ovaie, dopo 3 dosi settimanali. Nei maschi, gli eventi avversi a carico degli organi riproduttivi, che sono progrediti dopo somministrazioni ripetute, includevano una marcata degenerazione/atrofia dei tubuli seminiferi, che generalmente non si è risolta dopo l'interruzione del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Citrato sodico diidrato
Acido citrico monoidrato (E330)
Trealosio diidrato
Edetato disodico
Polisorbato 80 (E433)

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 (20 °C – 25 °C) o conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino a 4 ore. Non congelare.

Soluzione diluita

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzata immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) prima della somministrazione fino a 24 ore. Non congelare. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blenrep 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro di tipo 1 da 6 mL contenente 70 mg di polvere, sigillato con tappo in gomma bromobutilica e sovrasisillo in alluminio con una capsula di plastica removibile.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino

Blenrep 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro di tipo 1 da 6 mL contenente 100 mg di polvere, sigillato con tappo in gomma bromobutilica e sovrasisillo in alluminio con una capsula di plastica removibile.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È necessario prestare cautela durante la manipolazione e la preparazione di Blenrep. Devono essere seguite le procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antineoplastici.

Preparazione della soluzione per infusione

Blenrep è un medicinale antineoplastico citotossico. Devono essere seguite appropriate procedure di manipolazione. Utilizzare una tecnica asettica per la ricostituzione e la diluizione della soluzione da somministrare.

Calcolare la dose (mg), il volume totale (mL) di soluzione richiesto e il numero necessario di flaconcini in base al peso corporeo effettivo del paziente (kg).

Ricostituzione

1. Rimuovere il/i flaconcino/i di Blenrep dal frigorifero e lasciare riposare per circa 10 minuti per raggiungere la temperatura ambiente.
2. Ricostituire ogni flaconcino da 70 mg con 1,4 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL. Far ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.

Ricostituire ogni flaconcino da 100 mg con 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL. Far ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.

3. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per eventuali particelle e alterazioni della colorazione. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente, incolore o di colore da giallo a marrone. Scartare la soluzione ricostituita se si osservano particelle estranee diverse da particelle proteiche da traslucide a bianche.

Diluizione

1. Prelevare da ciascun flaconcino il volume necessario per la dose calcolata.
2. Aggiungere il quantitativo necessario di Blenrep alla sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili. Mescolare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa 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 (2 °C – 8 °C) fino a 24 ore prima della somministrazione. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) per un massimo di 6 ore (incluso il tempo di infusione).

Somministrazione

1. Somministrare la soluzione diluita solo tramite infusione endovenosa e approssimativamente nell'arco di 30 minuti utilizzando un set da infusione in polivinil cloruro o in poliolefina. Nel caso che il tempo di somministrazione possa protrarsi oltre i 30 minuti, non deve essere superata la durata massima consentita di 6 ore di tempo di utilizzo, che comprende sia la preparazione sia la somministrazione della dose.
2. Non è richiesta filtrazione della soluzione diluita. Tuttavia, se la soluzione diluita viene filtrata, si raccomanda un filtro in polietersolfone (PES) da 0.2 µm o 0.22 µm.

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 Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

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

Blenrep 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/25/1948/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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**

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
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 di 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 per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 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 per i 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**

Prima della commercializzazione di Blenrep in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educazionali, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma con l'Autorità Nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato Membro in cui Blenrep è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano o dispensino Blenrep e i pazienti a cui è somministrato Blenrep abbiano accesso a, o ricevano, i seguenti materiali educazionali da distribuire secondo le modalità di implementazione concordate con l'Autorità Nazionale competente:

- Materiali educazionali per gli operatori sanitari
- Materiali educazionali per i pazienti
- Scheda per i pazienti

I materiali educazionali per gli operatori sanitari contengono i seguenti messaggi chiave:

- Informazioni dettagliate sugli effetti oculari di belantamab mafodotin, inclusa la classificazione appropriata
- Descrizione degli esami oculari richiesti per i pazienti che ricevono belantamab mafodotin prima di ciascuna delle prime 4 dosi di belantamab mafodotin, e come clinicamente indicato successivamente:
 - Esame corneale con lampada a fessura per fornire informazioni dettagliate sull'impatto di belantamab mafodotin sull'occhio, inclusi risultati come cheratopatia puntata superficiale, cambiamenti epiteliali simili a microcisti e opacità, con o senza cambiamenti nell'acuità visiva
 - Misurazione della migliore acuità visiva corretta per fornire una misura dell'impatto di eventuali risultati dell'esame corneale sull'acuità visiva.
- Messaggi chiave da trasmettere durante il colloquio con i pazienti:
 - Informare i pazienti che possono verificarsi reazioni avverse oculari durante il trattamento.
 - Ai pazienti deve essere consigliato di applicare lacrime artificiali senza conservanti almeno 4 volte al giorno durante il trattamento.
 - I pazienti devono evitare di usare lenti a contatto fino alla fine del trattamento.
 - I pazienti devono consultare l'ematologo/oncologo se si verificano reazioni avverse oculari.

I materiali educazionali per i pazienti contengono i seguenti messaggi chiave:

- Descrizione dei disturbi oculari segnalati con belantamab mafodotin che possono verificarsi durante il trattamento.
- Gli esami oculari devono essere eseguiti prima di ciascuna delle prime 4 dosi di belantamab mafodotin e, successivamente, come clinicamente indicato.
- Nozioni di base sull'anatomia e la fisiologia dell'occhio e una descrizione degli esami oftalmici
- I pazienti che manifestano disturbi oculari possono avere necessità di aggiustamenti della dose nel trattamento con belantamab mafodotin, riducendo la dose oppure modificando l'intervallo di tempo tra le somministrazioni. Il medico potrebbe inoltre chiederle di recarsi da un specialista oftalmologo.
- Informi l'ematologo/oncologo di ogni precedente disturbo della vista o agli occhi
- Se manifesta cambiamenti nella vista mentre è in trattamento con belantamab mafodotin, contatti l'ematologo/oncologo.
- Il medico le chiederà di utilizzare delle gocce oculari chiamate lacrime artificiali senza conservanti mentre è in trattamento. Le applichi seguendo le istruzioni.
- Diari per le gocce oculari e gli appuntamenti.

La scheda per i pazienti contiene i seguenti messaggi chiave:

- Indica che il paziente è in trattamento con belantamab mafodotin, noto per causare effetti oculari seri (inclusa cheratopatia), e contiene le informazioni di contatto dell'ematologo/oncologo e lo specialista oftalmologo.
- Da presentare al medico durante le regolari visite di *follow up*.
- Da presentare al farmacista per reperire le lacrime artificiali senza conservanti, come da indicazioni.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BLNREP 70 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 70 mg di belantamab mafodotin (50 mg/mL dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: Citrato sodico diidrato, acido citrico monoidrato, trealosio diidrato, edetato disodico, polisorbato 80. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso singolo.

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

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

EU/1/25/1948/001

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 FLAONCINO

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

BLNREP 70 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

70 mg

6. ALTRO

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 sodico diidrato, acido citrico monoidrato, trealosio diidrato, edetato disodico, polisorbato 80. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa dopo ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso singolo.

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

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

EU/1/25/1948/002

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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Blenrep 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Blenrep 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
belantamab mafodotin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. 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 che le sia somministrato 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 al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Blenrep e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato 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. Viene usato in combinazione con altri medicinali antitumorali per trattare gli adulti che hanno un tumore del midollo osseo denominato mieloma multiplo.

Belantamab mafodotin consiste in un *anticorpo monoclonale* legato a un agente citotossico (un tipo di medicinale antitumorale). L'anticorpo monoclonale è una proteina progettata per cercare le cellule tumorali del mieloma multiplo nel corpo e legarsi a esse. Una volta attaccato alle cellule tumorali, l'agente citotossico viene rilasciato all'interno delle cellule e le uccide.

Blenrep le sarà somministrato insieme ad altri medicinali antitumorali utilizzati per il trattamento del mieloma multiplo:

- bortezomib e desametasone, oppure
- pomalidomide e desametasone.

È importante che lei legga i fogli illustrativi di questi altri medicinali. Se ha domande su tali medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Blenrep

Non le deve essere somministrato Blenrep:

- se è allergico a belantamab mafodotin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

➔ **Consulti il medico** se pensa che questo la riguardi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le sia somministrato Blenrep se ha:

Disturbi oculari

Questo medicinale può causare alterazioni della superficie oculare, che possono comportare modifiche della vista, visione offuscata e occhio secco.

Deve sottoporsi a un esame oculare da parte di un oculista prima di ciascuna delle prime 4 dosi di questo medicinale. Il medico può prescrivere ulteriori controlli oculari mentre è in trattamento con Blenrep. Anche se la sua vista le sembra normale, è importante controllare gli occhi durante il trattamento con questo medicinale, poiché alcune alterazioni possono verificarsi senza sintomi e possono essere rilevate solo tramite esame oculare.

→ **Non utilizzi lenti a contatto** durante il trattamento, a meno che non le venga indicato dall'oculista.

Il medico le chiederà di usare gocce oculari chiamate *lacrime artificiali prive di conservanti* almeno 4 volte al giorno durante il trattamento, per idratare e lubrificare gli occhi. Dovrà applicarle secondo le istruzioni ricevute.

Informi il medico se nota cambiamenti della vista. Il medico potrà decidere di ridurre la dose o di modificare l'intervallo di somministrazione. Potrebbe inoltre inviarla nuovamente da un oculista.

→ **Contatti il medico** se presenta visione offuscata o altri disturbi oculari.

Lividi e sanguinamento anomali

Blenrep può ridurre il numero delle cellule del sangue chiamate piastrine che contribuiscono alla coagulazione del sangue.

I sintomi di bassi livelli di piastrine (*trombocitopenia*) includono:

- lividi anomali sotto la pelle,
- sanguinamento per più tempo del solito dopo un prelievo di sangue o un taglio sulla pelle,
- sanguinamento dal naso o dalle gengive o sanguinamenti più gravi.

Il medico le chiederà di effettuare un esame del sangue prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento con Blenrep, per verificare che i livelli di piastrine siano nella norma.

→ **Informi il medico** se manifesta sanguinamenti o lividi anomali o qualsiasi sintomo che la preoccupa.

Reazioni correlate all'infusione

Blenrep è somministrato mediante una flebo (*infusione*) in una vena. Alcune persone che ricevono infusioni sviluppano *reazioni correlate all'infusione*. Tali reazioni possono manifestarsi durante l'infusione o nelle 24 ore successive. In rari casi, può manifestare una reazione allergica grave, che può includere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola, difficoltà a deglutire o a respirare oppure la comparsa di un'eruzione cutanea pruriginosa (*orticaria*).

→ Per ulteriori segni di una reazione correlata all'infusione, vedere al paragrafo 4.

→ **Richieda immediatamente assistenza medica** se pensa di avere una reazione allergica

Se ha avuto in precedenza una reazione a un'infusione di questo medicinale o a qualsiasi altro medicinale:

→ **Informi il medico o l'infermiere** prima di ricevere un'altra infusione.

Infiammazione polmonare

Un'infezione grave e potenzialmente fatale dei polmoni (*polmonite*) si è verificata in alcune persone che hanno ricevuto Blenrep.

Tra i possibili sintomi in infiammazione polmonare vi sono:

- fiato corto,
- dolore al petto,
- comparsa o peggioramento della tosse.

Se manifesta sintomi di polmonite, il medico può decidere di posticipare o interrompere definitivamente il trattamento con Blenrep.

➔ **Informi il medico** se manifesta problemi polmonari o sintomi legati alla respirazione che la preoccupano.

Se ha o ha avuto in precedenza un'infezione da epatite B

Informi il medico se potrebbe avere o ha avuto in precedenza un'infezione da epatite B. Questo medicinale può causare riattivazione dell'infezione. Il medico può sottoporla a controlli per verificare la presenza di segni di infezione prima e durante il trattamento.

➔ **Informi il medico** se nota uno dei seguenti segni o sintomi: peggioramento della stanchezza, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, urine scure. Se presenta sintomi di infezione da epatite B, il medico può decidere di posticipare o interrompere definitivamente il trattamento con Blenrep.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è destinato all'uso nei bambini e 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, allattamento e fertilità

Gravidanza

Non è noto se Blenrep abbia effetti su un bambino non ancora nato. L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza:

➔ **Informi il medico** prima che le sia somministrato questo medicinale.

Se è una donna che potrebbe iniziare una gravidanza:

- il medico le chiederà di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Blenrep.
- deve usare **misure di controllo delle nascite** efficaci (*contraccezione*) durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose di Blenrep.

Se è un uomo che potrebbe procreare un figlio:

- deve usare **misure di controllo delle nascite** efficaci (*contraccezione*) durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Blenrep.

Allattamento

Non è noto se Blenrep passi nel latte materno. Non deve allattare con latte materno durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di questo medicinale.

Parli con il medico se sta allattando con latte materno o se lo sta pianificando.

Fertilità

Si raccomanda di consultare uno specialista in fertilità per gli uomini e le donne che stanno per essere trattati con questo medicinale e che desiderano avere figli.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Blenrep può causare disturbi della vista che possono avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

➔ **Non guidi né utilizzi macchinari** a meno che non sia certo che la sua vista sia inalterata. Se ha dubbi consulti il medico.

Blenrep contiene polisorbato e sodio

Questo medicinale contiene rispettivamente 0,28 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascun flaconcino da 70 mg e 0,4 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascun flaconcino da 100 mg, equivalenti a 0,2 mg/mL per flaconcino. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità posologica, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come viene somministrato Blenrep

Il medico deciderà la dose corretta di Blenrep. La dose viene calcolata in base al suo peso corporeo.

Blenrep viene somministrato insieme ad altri medicinali utilizzati per il trattamento del mieloma multiplo.

- Quando somministrato con bortezomib e desametasone, la dose iniziale raccomandata di Blenrep è di 2,5 mg per chilogrammo di peso corporeo, ogni 3 settimane.
- Quando somministrato con pomalidomide e desametasone, la dose iniziale raccomandata di Blenrep è di 2,5 mg per chilogrammo di peso corporeo per la prima dose, seguita da 1,9 mg per chilogrammo di peso corporeo, ogni 4 settimane.

Il medico o l'infermiere le somministrerà questo medicinale tramite una flebo (*infusione*) in una vena nell'arco di 30 minuti.

Il medico concorderà con lei il numero di trattamenti necessari. Il trattamento proseguirà fino a peggioramento della malattia o sviluppo di effetti indesiderati inaccettabili. Il medico discuterà con lei la durata del trattamento.

Prima dell'infusione, dovrà applicare gocce oculari lubrificanti e idratanti (*lacrime artificiali prive di conservanti*). Dovrà continuare a utilizzare le gocce oculari almeno 4 volte al giorno durante il trattamento con Blenrep.

➔ **Legga le informazioni** riportate nella sezione “Disturbi oculari” al paragrafo 2 di questo foglio illustrativo.

Se riceve più Blenrep di quanto deve

Il medico o l'infermiere le somministrerà questo medicinale. Nel caso improbabile che le venga somministrata una dose eccessiva (sovradosaggio), il medico la monitorerà per l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.

Se salta una dose di Blenrep

Per assicurare che il trattamento funzioni, è molto importante che lei rispetti tutti gli appuntamenti. Se salta un appuntamento, ne prenda un altro il prima possibile.

- ➔ Contatti il medico o la struttura ospedaliera il più presto possibile per fissare un altro appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Richieda immediatamente assistenza medica se manifesta i seguenti effetti indesiderati gravi:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- COVID-19. I sintomi possono includere:
 - febbre
 - brividi
 - tosse
 - mal di gola
 - congestione o naso che cola
 - comparsa di perdita del gusto o dell'olfatto.
- infezioni ai polmoni (*polmonite*). I sintomi possono includere:
 - fiato corto
 - dolore al petto
 - comparsa o peggioramento della tosse
- lividi o sanguinamento anomali, dovuti a un basso numero di un tipo di cellule del sangue chiamate piastrine, che contribuiscono alla coagulazione del sangue (*trombocitopenia*)
 - ➔ **Legga le informazioni** riportate nella sezione “Lividi e sanguinamento anomali” al paragrafo 2 di questo foglio illustrativo.
- basso numero di globuli bianchi (*neutropenia*), che può aumentare il rischio di infezioni. I sintomi possono includere:
 - febbre
 - brividi
 - sensazione di stanchezza.
- Febbre (*piressia*). I sintomi possono includere:
 - brividi
 - rossore

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Infezione ai polmoni da COVID-19 (*polmonite*). I sintomi possono includere:
 - respiro corto o difficoltà a respirare
 - tosse
 - dolore al petto
 - febbre
 - stanchezza estrema (*fatica*)

- confusione.
- Reazioni correlate all'infusione
In seguito a un'infusione alcune persone possono avere reazioni simili a quelle di un'allergia. Queste si verificano in genere entro alcuni minuti od ore, ma possono comparire fino a 24 ore dopo il trattamento. I sintomi possono includere:
 - rossore
 - brividi
 - febbre
 - difficoltà respiratorie
 - battito cardiaco accelerato
 - calo della pressione sanguigna.

→ **Richieda immediatamente assistenza medica** se pensa di avere una reazione.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- disturbi dei vasi sanguigni nel fegato (*disturbo vascolare porto-sinusoidale*). Questo può portare a:
 - risultati anomali degli esami del sangue relativi al fegato e problemi a lungo termine come l'aumento della pressione dei vasi sanguigni nell'addome (*ipertensione portale*)
 - gonfiore dei vasi sanguigni (*varici*) del tratto che porta dalla bocca allo stomaco (*esofago*)
 - o un accumulo di fluido nell'addome che può causare dolore addominale, aumento di peso o gonfiore dell'addome (*ascite*).

Altri effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con Blenrep somministrato in associazione a bortezomib e desametasone e con Blenrep somministrato in associazione a pomalidomide e desametasone. Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- disturbi oculari, tra cui:
 - visione offuscata
 - modifiche della superficie oculare
 - occhio secco
 - sensibilità alla luce (*fotofobia*)
 - sensazione di avere qualcosa nell'occhio (sensazione di corpo estraneo negli occhi)
 - irritazione oculare
 - dolore oculare
 - vista ridotta
 - offuscamento del cristallino (*cataratta*)

→ **Legga le informazioni** riportate nella sezione “Disturbi oculari” al paragrafo 2 di questo foglio illustrativo.

- raffreddore o sintomi simil-influenzali quali tosse, naso che cola o mal di gola (*infezione delle vie respiratorie superiori*)
- basso numero di globuli rossi, che trasportano ossigeno nel sangue (*anemia*), causando debolezza e stanchezza (*fatica*)
- basso numero di globuli bianchi nel sangue che contribuiscono a contrastare le infezioni (*linfopenia*)
- difficoltà di addormentamento e di mantenimento del sonno e scarsa qualità del sonno

(*insonnia*)

- danno ai nervi (*neuropatie*)
- tosse
- diarrea
- nausea
- stipsi
- esami del sangue anomali indicativi di problemi epatici (*alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi e gamma-glutamilttransferasi*)
- dolore articolare
- dolore dorsale
- sensazione di stanchezza (*fatica*)

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- altri disturbi oculari, tra cui:
 - aumento della produzione di lacrime (*lacrimazione*),
 - visione doppia (*diplopia*),
 - prurito oculare
 - fastidio agli occhi
 - ulcere oculari con possibile infezione (*ulcere corneali*)
 - problemi visivi
- infezione alle parti del corpo in cui si raccoglie e passa l'urina (*infezione del tratto urinario*)
- infiammazione delle vie aeree polmonari (*bronchite*)
- bassi livelli di globuli bianchi che aiutano a combattere le infezioni (*leucopenia*)
- bassi livelli di globuli bianchi con febbre (*neutropenia febbrile*)
- bassi livelli di anticorpi nel sangue chiamati "immunoglobuline" che aiutano a combattere le infezioni (*ipogammaglobulinemia*)
- riduzione dell'appetito
- difficoltà respiratoria (*dispnea*)
- vomito
- eruzione cutanea
- livelli anomali di creatina fosfochinasi nel sangue
- urina dall'aspetto schiumoso, spumoso o con bolle, che indica un livello elevato di proteine nelle urine (*albuminuria*)
- debolezza (*astenia*)

Non comuni: possono colpire fino a 1 persona su 100

- Riattivazione dell'infezione da epatite B se in passato ha avuto l'epatite B
- ➔ **Legga le informazioni** riportate alla voce "Se ha o ha avuto un'infezione da epatite B" al paragrafo 2 di questo foglio illustrativo.
- fiato corto, dolore al petto e tosse dovuti a infiammazione dei polmoni (*polmonite*)
- ➔ **Legga le informazioni** riportate nella sezione "Infiammazione polmonare" al paragrafo 2 di questo foglio illustrativo.

Altri effetti indesiderati segnalati (frequenza non nota):

- ridotta sensibilità (*ipoestesia*) della cornea (lo strato trasparente anteriore dell'occhio che copre

la pupilla e l'iride).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. 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

Il medico, farmacista o infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento di eventuale prodotto non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari.

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).

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

La soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) prima della somministrazione fino a 24 ore. Non congelare. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione per infusione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) per un massimo di 6 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il personale sanitario eliminerà i medicinali che non si utilizzano 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 70 mg o 100 mg di belantamab mafodotin, rispettivamente. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 50 mg di belantamab mafodotin per mL.

Gli altri componenti sono citrato sodico diidrato, acido citrico monoidrato (E330), trealosio diidrato, edetato disodico, polisorbato 80 (E433) (vedere paragrafo 2 "Blenrep contiene polisorbato e sodio").

Descrizione dell'aspetto di Blenrep e contenuto della confezione

Blenrep 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato) e Blenrep 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato) si presentano come una polvere di colore da bianco a giallo in un flaconcino di vetro con un tappo di gomma e una capsula rimovibile in plastica. Ogni scatola contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Francia

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

Portogallo

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Irlanda

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 Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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.

È necessario prestare cautela durante la manipolazione e la preparazione di Blenrep. Devono essere seguite le procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antineoplastici.

Preparazione della soluzione per infusione

Blenrep è un medicinale antineoplastico citotossico. Devono essere seguite appropriate procedure di manipolazione. Utilizzare una tecnica asettica per la ricostituzione e la diluizione della soluzione da somministrare.

Calcolare la dose (mg), il volume totale (mL) di soluzione richiesto e il numero necessario di flaconcini in base al peso corporeo effettivo del paziente (kg).

Ricostituzione

1. Rimuovere il/i flaconcino/i di Blenrep dal frigorifero e lasciare riposare per circa 10 minuti per raggiungere la temperatura ambiente.
2. Ricostituire ogni flaconcino da **70 mg** con **1,4 mL** di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL. Far ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.

Ricostituire ogni flaconcino da **100 mg** con **2 mL** di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL. Far ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.

3. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per eventuali particelle e alterazioni della colorazione. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente, incolore o di colore da giallo amarrone. Scartare la soluzione ricostituita se si osservano particelle estranee diverse da particelle proteiche 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 Blenrep alla sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili. Mescolare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa 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 (2 °C – 8 °C) fino a 24 ore prima della somministrazione. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) per un massimo di 6 ore (incluso il tempo di infusione).

Istruzioni per la somministrazione

1. Somministrare la soluzione diluita solo tramite infusione endovenosa e approssimativamente nel corso di 30 minuti utilizzando un set da infusione in polivinil cloruro o in poliolefina. Nel caso che il tempo di somministrazione possa protrarsi oltre i 30 minuti, non deve essere superata la durata massima consentita di 6 ore di tempo di utilizzo, che comprende sia la preparazione sia la somministrazione della dose.
2. Non è richiesta filtrazione della soluzione diluita. Tuttavia, se la soluzione diluita viene filtrata, si raccomanda un filtro in polietersulfone (PES) da 0.2 µm o 0.22 µm.

Smaltimento

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