

## 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 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Un flaconcino di polvere contiene 100 mg di belantamab mafodotin. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 50 mg di belantamab mafodotin per mL. Belantamab mafodotin è un coniugato farmaco-anticorpo che contiene belantamab, un anticorpo IgG1k monoclonale umanizzato afucosilato specifico per l'antigene di maturazione dei linfociti B (*B cell maturing antigen* - BCMA), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di mammifero (ovaio di criceto cinese), che è coniugato con maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato). Polvere liofilizzata da bianca a gialla. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** BLENREP è indicato in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Il trattamento con BLENREP deve essere iniziato e supervisionato da medici con esperienza nel trattamento del mieloma multiplo. Cure di supporto raccomandate I pazienti devono sottoporsi ad esame oftalmico (che includa acuità visiva ed esame alla lampada a fessura) eseguito da uno specialista oftalmologo al basale, prima dei successivi 3 cicli di trattamento e come clinicamente indicato durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4). I medici devono avvertire i pazienti di utilizzare lacrime artificiali senza conservanti almeno 4 volte al giorno a partire dal primo giorno di infusione proseguendo fino al completamento del trattamento, in quanto ciò può ridurre i sintomi corneali (vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti con sintomi di secchezza oculare, possono essere prese in considerazione terapie aggiuntive in accordo a quanto raccomandato dallo specialista oftalmologo. Posologia La dose raccomandata è di 2,5 mg/kg di BLENREP somministrato per infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane. Si raccomanda la continuazione del trattamento fino alla progressione della malattia o alla tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4). Modifiche posologiche Gli aggiustamenti alla dose raccomandata per le reazioni avverse corneali sono riportati in Tabella 1. La Tabella 2 riporta gli aggiustamenti alla dose raccomandata per altre reazioni avverse. Gestione delle reazioni avverse corneali Le reazioni avverse corneali possono includere risultanze all'esame oculare e/o modifiche dell'acuità visiva (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Il medico curante deve rivedere il referto dell'esame oftalmico del paziente prima della somministrazione e deve stabilire la dose di BLENREP sulla base della più alta categoria dal referto per l'occhio colpito con maggior severità, in quanto può non esservi lo stesso grado di interessamento ad entrambi gli occhi (Tabella 1). Durante l'esame oftalmico lo specialista oftalmologo deve valutare quanto segue: • i risultati dell'esame corneale e il declino della miglior acuità visiva corretta (BCVA - *best corrected visual acuity*) • se vi è il declino della BCVA, deve essere stabilita la correlazione tra gli esiti dell'esame corneale e BLENREP • devono essere segnalati al medico curante il grado di classificazione maggiore per i risultati dell'esame e la BCVA

**Tabella 1. Modifiche della dose per reazioni avverse corneali**

Categoria <sup>a</sup>	Risultati dell'esame oculare	Modifiche della dose raccomandata
<b>Lieve</b>	Risultato(i) dell'esame corneale Cheratopatia superficiale lieve <sup>b</sup> <i>Modifiche del BCVA</i> Declino rispetto al basale di una linea dell'acuità visiva secondo Snellen	Continuare il trattamento alla dose attuale.
<b>Moderata</b>	Risultato(i) dell'esame corneale Cheratopatia superficiale moderata <sup>c</sup> <i>Modifiche di BCVA</i> Declino rispetto al basale di 2 o 3 linee (e non peggiore di 20/200 dell'acuità visiva secondo Snellen)	Sospendere il trattamento fino a miglioramento dei risultati dell'esame e della BCVA ad una severità lieve o migliore. Considerare di riprendere il trattamento ad una dose ridotta a 1,9 mg/kg.

Severa	Risultato(i) dell'esame corneale Cheratopatia superficiale severa <sup>d</sup> Difetto corneale epiteliale <sup>e</sup> <i>Modifiche di BCVA</i> Declino rispetto al basale di più di 3 linee dell'acuità visiva secondo Snellen	Sospendere fino a miglioramento dei risultati dell'esame e della BCVA a una severità lieve o migliore.  Nel caso di peggioramento dei sintomi che non rispondono all'appropriata gestione, valutare l'interruzione.
--------	---	---

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

<sup>b</sup> Cheratopatia superficiale lieve (peggioramento documentato rispetto al basale), con o senza sintomi.

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

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

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

**Tabella 2. Modifiche della dose per altre reazioni avverse**

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

Le reazioni avverse sono classificate secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del *National Cancer Institute*. Popolazioni speciali Anziani Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Compromissione renale Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (eGFR  $\geq$  30 mL/min). Nei pazienti con compromissione renale severa vi sono dati insufficienti e non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia (vedere paragrafo 5.2). Compromissione epatica Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina da maggiore di ULN a minore o uguale a 1,5  $\times$  ULN o aspartato transaminasi [AST] maggiore di ULN). Nei pazienti con compromissione epatica moderata vi sono dati insufficienti e nei pazienti con compromissione epatica severa non vi sono dati per poter fare una raccomandazione riguardante la posologia (vedere paragrafo 5.2). Peso corporeo BLENREP non è stato studiato nei pazienti di peso corporeo < 40 kg o > 130 kg (vedere paragrafo 5.2). Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di BLENREP nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Modo di somministrazione BLENREP è per

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

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

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Tracciabilità** Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati. **Reazioni avverse corneali** Sono state segnalate reazioni avverse corneali con l'uso di BLENREP. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cheratopatia e alterazioni epiteliali simili a microcisti nell'epitelio corneale (come osservato all'esame oculare) con o senza modifiche dell'acuità visiva, visione offuscata e sintomi di secchezza oculare. I pazienti con anamnesi di secchezza oculare sono stati più inclini a sviluppare alterazioni dell'epitelio corneale. Le modifiche dell'acuità visiva possono essere associate a difficoltà nella guida o nell'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7). Gli esami oftalmici, comprendenti la valutazione dell'acuità visiva e l'esame alla lampada a fessura, devono essere effettuati al basale, prima dei 3 cicli di trattamento successivi e durante il trattamento come clinicamente indicato. I pazienti devono essere informati di utilizzare lacrime artificiali senza conservanti almeno 4 volte al giorno durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono evitare di usare lenti a contatto fino alla fine del trattamento. I pazienti che manifestano cheratopatia con o senza alterazioni dell'acuità visiva possono richiedere una modifica posologica (differimento e/o riduzione) o l'interruzione del trattamento sulla base della severità delle manifestazioni (vedere Tabella 1). Sono stati segnalati casi di ulcera corneale (cheratite ulcerativa ed infettiva) (vedere paragrafo 4.8). Questi devono essere gestiti tempestivamente e come clinicamente indicato dallo specialista oftalmologo. Il trattamento con BLENREP deve essere interrotto fino alla guarigione dell'ulcera corneale (vedere Tabella 1).

**Trombocitopenia** Gli eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) sono stati segnalati frequentemente nello studio 205678. La trombocitopenia può portare a eventi di grave sanguinamento, incluso sanguinamento gastroenterostomiale e intracranico. L'emocromo completo deve essere eseguito al basale e monitorato durante il trattamento, come clinicamente indicato. I pazienti che manifestano trombocitopenia di Grado 3 o 4 o coloro in trattamento anticoagulante concomitante possono aver bisogno di un monitoraggio più frequente e devono essere gestiti con un differimento o una riduzione della dose (vedere Tabella 2). Deve essere fornita una terapia di supporto (es. trasfusioni piastriniche) secondo la pratica medica standard.

**Reazioni da infusione** Sono state segnalate reazioni da infusione (IRR - *Infusion-related reactions*) con BLENREP. La maggior parte delle IRR è stata di Grado 1-2 e si è risolta nello stesso giorno (vedere paragrafo 4.8). Nel caso di reazioni da infusione di Grado 2 o superiore durante la somministrazione, ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione a seconda della severità dei sintomi. Istituire il trattamento medico appropriato e riprendere l'infusione ad una velocità inferiore, se le condizioni del paziente sono stabili. Se si verificano IRR di Grado 2 o superiore, somministrare una premedicazione per le successive infusioni (vedere Tabella 2).

**Polmonite** Con l'uso di BLENREP sono stati osservati con segnalazioni spontanee e in usi terapeutici su base nominale casi di polmonite, inclusi eventi fatali. Nei pazienti che manifestano sintomi polmonari inspiegabili di nuova insorgenza o in peggioramento (es. tosse, dispnea) si deve effettuare una valutazione per escludere un'eventuale polmonite. Nel caso di sospetta polmonite di Grado 3 o superiore, BLENREP deve essere sospeso. Se una polmonite di Grado 3 o superiore viene confermata, deve essere iniziato un trattamento appropriato. BLENREP deve essere ripreso solo dopo una valutazione del beneficio e del rischio.

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

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono stati effettuati studi d'interazione formali con belantamab mafodotin. Sulla base dei dati *in vitro* e i dati clinici disponibili, vi è un basso rischio di interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche per belantamab mafodotin (vedere paragrafo 5.2).

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile** **Donne** Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare la terapia con BLENREP. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con BLENREP e per 4 mesi dopo l'ultima dose. **Uomini** Gli uomini con compagne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con BLENREP e per 6 mesi dopo l'ultima dose. **Gravidanza** Non sono disponibili dati relativi all'uso di BLENREP nelle donne in gravidanza. Sulla base del meccanismo d'azione del componente citotossico monometil auristatina F (MMAF), belantamab mafodotin può causare danno embrio-fetale quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). È noto che le immunoglobuline G (IgG) umane attraversano la placenta; pertanto, belantamab mafodotin può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo (vedere paragrafo 5.3). BLENREP non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi i potenziali rischi per il feto. Se una donna in gravidanza necessita di essere sottoposta a trattamento, deve essere chiaramente informata sul rischio potenziale per il feto. **Allattamento** Non è noto se belantamab mafodotin sia escreto nel latte materno. Le immunoglobuline G (IgG) sono presenti nel latte materno in piccole quantità. Poiché belantamab mafodotin è un anticorpo monoclonale di una IgG umanizzata e sulla base del meccanismo d'azione, esso può causare reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno. Le donne devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di iniziare il trattamento con BLENREP e per 3 mesi dopo l'ultima dose. **Fertilità** Sulla base dei risultati negli animali e del meccanismo d'azione, belantamab mafodotin può compromettere la fertilità in donne e uomini potenzialmente fertili (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, alle donne in età fertile che desiderino avere dei figli in futuro, devono essere fornite informazioni prima della terapia sull'opzione del congelamento degli ovuli prima del trattamento. Agli uomini trattati con questo medicinale si consiglia di far congelare e conservare lo sperma prima del

trattamento.

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

**4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** La sicurezza di BLENREP è stata valutata su 95 pazienti che hanno ricevuto 2,5 mg/kg di BLENREP nello studio 205678. Le reazioni avverse più frequenti ( $\geq 30\%$ ) sono state cheratopatia (71%) e trombocitopenia (38%). Le reazioni avverse gravi più comunemente segnalate sono state polmonite (7%), piressia (7%) e IRR (3%). L'interruzione permanente dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 9% dei pazienti che hanno ricevuto BLENREP, con il 3% legato a reazioni avverse oculari. **Tabella delle reazioni avverse** La Tabella 3 riassume le reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti che ricevevano la dose raccomandata di 2,5 mg/kg di BLENREP una volta ogni 3 settimane. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di frequenza, ove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

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

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

NA = Non Applicabile

<sup>a</sup> Reazioni avverse codificate tramite MedDRA e classificate per severità in base ai CTCAE v4.03.

<sup>b</sup> Include polmonite e polmonite da herpes simplex.

<sup>c</sup> Include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

<sup>d</sup> Include linfopenia e conta linfocitaria diminuita.

<sup>e</sup> Include leucopenia e conta leucocitaria diminuita.

<sup>f</sup> Include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

<sup>g</sup> Sulla base dell'esame oculare, caratterizzata come alterazioni dell'epitelio corneale con o senza sintomi.

<sup>h</sup> Include diplopia, visione offuscata, acuità visiva ridotta e compromissione visiva.

<sup>i</sup> Include secchezza oculare, fastidio oculare e prurito oculare.

<sup>j</sup> Include eventi definiti come correlati all'infusione dagli sperimentatori.

Le reazioni da infusione possono includere, ma non sono limitate a, piresia, brividi, diarrea, nausea, astenia, ipertensione, letargia, tachicardia.

<sup>k</sup> Identificata da pazienti nel programma clinico di BLENREP incluso lo studio 205678. La frequenza è basata sull'esposizione globale in tutto il programma di sviluppo.

**Descrizione di reazioni avverse selezionate** Reazioni avverse corneali Le reazioni avverse corneali sono state valutate nello studio 205678 dalla popolazione di sicurezza (n = 218) che includeva pazienti trattati con 2,5 mg/kg (n=95). Gli eventi di disturbi degli occhi si sono verificati nel 74% dei pazienti e le reazioni avverse più comuni sono state cheratopatia o alterazioni epiteliali simili a microcisti dell'epitelio corneale [identificate all'esame oculare, con o senza sintomi] (71%), visione offuscata (25%) e sintomi di secchezza oculare (15%). È stata segnalata visione diminuita (acuità visiva secondo Snellen peggiore di 20/50) nell'occhio migliore nel 18% ed è stata segnalata perdita severa della vista (20/200 o peggiore) nell'occhio che vede meglio nell'1% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin. Il tempo mediano all'insorgenza degli esiti corneali di Grado 2 o superiore (migliore acuità visiva corretta o cheratopatia all'esame oculare) è stato di 36 giorni (intervallo: da 19 a 143 giorni). Il tempo mediano alla risoluzione di questi esiti corneali è stato di 91 giorni (intervallo: da 21 a 201 giorni). Gli esiti corneali (cheratopatia) hanno portato a ritardi nella somministrazione delle dosi nel 47% dei pazienti e riduzioni di dosaggio nel 27% dei pazienti. Il tre per cento dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi corneali. Reazioni da infusione Negli studi clinici, l'incidenza delle reazioni da infusione (IRR) con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg è stata del 21% e la maggior parte (90%) si è verificata durante la prima infusione. La maggior parte delle IRR sono state segnalate come di Grado 1 (6%) e Grado 2 (12%) mentre il 3% ha manifestato IRR di Grado 3. IRR gravi sono state segnalate dal 4% dei pazienti e includevano sintomi di piresia e letargia. Il tempo mediano all'insorgenza e la durata mediana del primo evento di IRR sono stati di 1 giorno. Un paziente (1%) ha interrotto il trattamento in seguito a IRR, avendo manifestato IRR di Grado 3 alla prima e alla seconda infusione. Non sono state segnalate IRR di Grado 4 o 5. Trombocitopenia Si sono verificati eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine ridotta) nel 38% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Si sono verificati eventi trombocitopenici di Grado 2 nel 3% dei pazienti, di Grado 3 nel 9% e di Grado 4 nel 13%. Nel 2% dei pazienti si sono verificati eventi di sanguinamento di Grado 3 e non è stato segnalato nessun evento di Grado 4 o 5. Infezioni Nell'ambito del programma clinico di belantamab mafodotin, sono state segnalate comunemente infezioni delle vie respiratorie superiori, prevalentemente da lievi a moderate (Grado da 1 a 3), verificatesi nel 9% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi di infezioni delle vie respiratorie superiori. L'infezione più frequente è stata la polmonite, segnalata nell'11% dei pazienti trattati con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. La polmonite è stata anche il più frequente evento avverso grave, segnalato nel 7% dei pazienti. Le infezioni con esito fatale sono state principalmente dovute a polmonite (1%). Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco, <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioniavverse>. **4.9 Sovradosaggio** Negli studi clinici non si sono verificati casi di sovradosaggio. Non ci sono antidoti specifici noti contro il sovradosaggio di belantamab mafodotin. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per qualsiasi segno o sintomo di effetti avversi e deve essere immediatamente istituito un trattamento di supporto appropriato. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati farmacoanticorpo, codice ATC: L01FX15 Meccanismo d'azione Belantamab mafodotin è un anticorpo monoclonale IgG1k umanizzato coniugato con un agente citotossico, maleimidocaproil monometil auristatina F (mCMMAF). Belantamab mafodotin si lega al BCMA della superficie cellulare e viene rapidamente internalizzato. Una volta all'interno della cellula tumorale, l'agente citotossico viene rilasciato disgregando la rete microtubulare, portando all'arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi. L'anticorpo intensifica il reclutamento e l'attivazione delle cellule immunitarie effettrici, che uccidono le cellule tumorali mediante citotossicità cellulare e fagocitosi anticorpo-dipendenti. L'apoptosi indotta da belantamab mafodotin è accompagnata da marcatori di morte cellulare immunogenica, che possono contribuire a una risposta immunitaria adattativa alle cellule tumorali. Effetti farmacodinamici Elettrofisiologia cardiaca Sulla base dell'analisi di esposizione-QT<sub>c</sub>, belantamab

mafodotin non ha avuto un prolungamento QTc significativo (>10 ms) alla dose raccomandata di 2,5 mg/kg una volta ogni 3 settimane. Immunogenicità Negli studi clinici in pazienti con mieloma multiplo, <1% dei pazienti (2/274) è risultato positivo al test per gli anticorpi anti-belantamab mafodotin dopo aver ricevuto belantamab mafodotin. Uno dei due pazienti è risultato positivo per anticorpi neutralizzanti anti-belantamab mafodotin. Efficacia clinica Lo studio 205678 è uno studio multicentrico di fase II, a due bracci, in aperto, che ha valutato belantamab mafodotin in monoterapia in pazienti con mieloma multiplo che avevano recidivato dopo trattamento con almeno 3 precedenti terapie e che erano refrattari a un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38 singolarmente o in associazione. I pazienti sono stati inclusi se erano stati sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe o erano considerati non eleggibili al trapianto e avevano una malattia misurabile secondo i criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 2,5 mg/kg (N=97) o 3,4 mg/kg (N=99) di belantamab mafodotin per infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere Tabella 4). I dati presentati di seguito derivano dalla coorte di 2,5 mg/kg, che ha ricevuto la dose terapeutica raccomandata sulla base della valutazione complessiva di beneficio rischio (vedere paragrafo 4.2).

**Tabella 4. Caratteristiche demografiche e di malattia al basale**

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

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status  
ISS= International Staging System \*fattori di alto rischio citogenetico [positivo per t (4;14), t (14;16), e 17p13del] L'endpoint primario è stato il tasso di risposta globale valutato da un comitato indipendente di revisione (IRC, *Independent Review Committee*) sulla base dei criteri uniformi di risposta IMWG per il mieloma multiplo. La Tabella 5 mostra i risultati dello studio 205678.

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

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

\*CBR: sCR+CR+VGPR+PR+risposta minima Popolazione pediatrica L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con BLENREP in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove



informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario. **5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento** La concentrazione massima di belantamab mafodotin si è verificata alla fine o poco dopo la fine dell'infusione, mentre il picco delle concentrazioni di cis-mcMMAF si è avuto ~24 ore dopo la somministrazione. Le medie geometriche delle concentrazioni di  $C_{max}$  e  $AUC_{(0-24h)}$  di belantamab mafodotin sono state di 43 mcg/mL e 4666 mcg.h/mL, rispettivamente. Le medie geometriche delle concentrazioni di  $C_{max}$  e  $AUC_{(0-168h)}$  di cis-mcMMAF sono state di 0,90 ng/mL e 84 ng.h/mL, rispettivamente. **Distribuzione** Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario di belantamab mafodotin è stato di 10,8 L. **Biotrasformazione** Ci si aspetta che la porzione dell'anticorpo monoclonale di belantamab mafodotin vada incontro a proteolisi a piccoli peptidi e aminoacidi singoli da parte di enzimi proteolitici ubiquitari. Il cismcMMAF ha avuto una clearance metabolica limitata negli studi di incubazione con la frazione S9 epatica umana. **Interazioni farmacologiche** Studi *in vitro* hanno dimostrato che cis-mcMMAF è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP, *organic anion transporting polypeptide*)1B1 e OATP1B3, della proteina di resistenza multifarmaco (MRP, *multidrug resistance-associated protein*)1, MRP2, MRP3, della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP, *bile salt export pump*) e un possibile substrato della glicoproteina-P (P-gp, *P-glycoprotein*). **Eliminazione** Belantamab mafodotin è stato eliminato lentamente con una clearance plasmatica totale di 0,92 L/giorno e un'emivita di fase terminale di 12 giorni. Nel tempo, la clearance si è ridotta del 28% a 0,67 L/giorno con un'emivita di eliminazione di 14 giorni. Le concentrazioni pre-dose di cis-mcMMAF ad ogni dose sono state tipicamente al di sotto del limite di quantificazione (0,05 ng/mL). In uno studio sugli animali, circa l'83% della dose radioattiva di cis-mcMMAF è stata escreta nelle feci; l'escrezione urinaria (circa il 13%) è stata una via minore; è stato rilevato cis-mcMMAF intatto nell'urina umana, senza evidenza di altri metaboliti correlati a MMAF. **Linearità/Non linearità** Belantamab mafodotin mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo di dose raccomandato con una riduzione della clearance nel tempo. **Popolazioni speciali Anziani (≥65 anni)** Non sono stati condotti studi formali nei pazienti anziani. L'età non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche della popolazione. **Compromissione renale** Non sono stati condotti studi formali nei pazienti con compromissione renale. La funzione renale non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, che hanno incluso pazienti con funzione renale normale e con compromissione renale lieve o moderata. **Compromissione epatica** Non sono stati condotti studi formali nei pazienti con compromissione epatica. La funzione epatica non è stata una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche della popolazione, che hanno incluso pazienti con funzione epatica normale o con compromissione epatica lieve. **Peso corporeo** Il peso corporeo è stato una covariata significativa nelle analisi farmacocinetiche di popolazione. Si prevedeva che la  $C_{tau}$  di belantamab mafodotin fosse pari a +10% ad un peso corporeo di 100 kg (+20% a 130 kg) e a -10% ad un peso corporeo di 55 kg (-20% a 40 kg) in confronto ad un paziente tipico (75 kg). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** **Tossicologia e/o farmacologia negli animali** Negli studi preclinici, i principali eventi avversi (direttamente associati a belantamab mafodotin) nel ratto e nella scimmia, a esposizioni ≥1,2 volte la dose clinica raccomandata di 2,5 mg/kg, sono stati gli enzimi epatici elevati talvolta associati con necrosi epatocellulare a dosi ≥10 e ≥3 mg/kg, rispettivamente, e aumenti dei macrofagi alveolari associati con materiale eosinofilo nei polmoni a dosi ≥3 mg/kg (solo ratto). La maggior parte dei risultati negli animali è stata associata al farmaco coniugato citotossico, le modifiche istopatologiche osservate nei testicoli e nei polmoni non erano reversibili nel ratto. Nel ratto e nel coniglio è stata osservata necrosi a singola cellula nell'epitelio corneale e / o aumento delle mitosi delle cellule epiteliali corneali. Nel coniglio è stata osservata infiammazione dello stroma corneale correlata a offuscamento e vascolarizzazione superficiali. Belantamab mafodotin è stato assorbito dalle cellule di tutto il corpo mediante un meccanismo non correlato all'espressione del recettore BCMA sulla membrana cellulare. **Carcinogenesi/mutagenesi** Belantamab mafodotin è risultato genotossico in un saggio di screening *in vitro* nei linfociti umani, coerentemente con l'effetto farmacologico di disgregazione dei microtubuli mediata dal cismcMMAF, che causa aneuploidia. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o di genotossicità definitiva con belantamab mafodotin. **Tossicologia della riproduzione** Non sono stati effettuati studi negli animali per valutare i potenziali effetti di belantamab mafodotin sulla riproduzione o sullo sviluppo. Il meccanismo d'azione consiste nell'uccidere le cellule in rapida divisione e questo avrebbe effetti su un embrione in via di sviluppo, avente cellule che si dividono rapidamente. Vi è inoltre un rischio potenziale di modifiche ereditarie in via aneuploide nelle cellule germinali femminili. Negli animali, sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili a dosi ≥ 10 mg/kg, che è approssimativamente 4 volte l'esposizione alla dose clinica. Sono stati individuati follicoli non-ovulatori luteinizzati nelle ovaie dei ratti dopo 3 dosi settimanali. I risultati negli organi riproduttivi maschili, che sono stati avversi e hanno progredito a seguito di dosi ripetute nel ratto, hanno incluso marcata degenerazione/atrofia dei tubuli seminiferi, che generalmente non si è risolta a

seguito di interruzione della somministrazione. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco degli eccipienti** Citrato di sodio Acido citrico Trealosio diidrato Edetato disodico Polisorbato 80 **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità** Flaconcino integro 3 anni. **Soluzione ricostituita** La soluzione ricostituita può essere conservata fino a 4 ore a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) o conservata in frigorifero (tra 2°C e 8°C) fino a 4 ore. Non congelare. **Soluzione diluita** Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C) prima della somministrazione fino a 24 ore. Non congelare. Se refrigerata, far equilibrare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione per infusione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) per un massimo di 6 ore (incluso il tempo di infusione). **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C). Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Flaconcino di vetro di tipo 1 sigillato con tappo di gomma bromobutilica e guarnizione di alluminio con cappuccio rimovibile di plastica contenente 100 mg di polvere. Dimensione della confezione: 1 flaconcino **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** **Preparazione della soluzione per infusione** BLENREP è un medicinale antitumorale citotossico. Devono essere seguite appropriate procedure per la manipolazione. Impiegare tecniche asettiche per la ricostituzione e la diluizione della soluzione da somministrare. La dose raccomandata di BLENREP è di 2,5 mg/kg somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane. Calcolare dose (mg), volume totale (mL) della soluzione richiesto e numero di flaconcini necessari sulla base del peso corporeo effettivo del paziente (kg). **Ricostituzione** 1. Togliere il/i flaconcino/i di BLENREP dal frigorifero e lasciar riposare approssimativamente per 10 minuti, per raggiungere la temperatura ambiente. 2. Ricostituire ogni flaconcino con 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL. Ruotare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare. 3. Esaminare visivamente la soluzione ricostituita per la presenza di particolato e alterazioni della colorazione. La soluzione ricostituita deve essere un liquido da limpido a opalescente, da incolore a giallo a marrone. Eliminare il flaconcino ricostituito se si osserva particolato estraneo diverso da particelle proteinaee da traslucenti a bianche. **Istruzioni per la diluizione per uso endovenoso** 1. Prelevare da ciascun flaconcino il volume necessario per la dose calcolata. 2. Aggiungere il quantitativo necessario di BLENREP alla sacca infusione contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 0,2 mg/mL e 2 mg/mL. NON AGITARE. 3. Eliminare l'eventuale soluzione ricostituita non utilizzata di BLENREP rimasta nel flaconcino. Se la soluzione diluita non è usata immediatamente, può essere conservata in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C) fino a 24 ore prima della somministrazione. Se refrigerata, far equilibrare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione diluita può essere lasciata a temperatura ambiente (tra 20°C e 25°C) al massimo per 6 ore (incluso il tempo di infusione). **Istruzioni per la somministrazione** 1. Somministrare la soluzione diluita per infusione endovenosa della durata di almeno 30 minuti impiegando un set da infusione in polivinil cloruro o in poliolefina. 2. Non è richiesta filtrazione della soluzione diluita. Tuttavia, se la soluzione diluita viene filtrata, si raccomanda un filtro in polietersulfone (PES). **Smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/20/1474/001 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 25 agosto 2020 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 29/06/2022 Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**Blenrep, 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione (uso endovenoso)**

Principio attivo: belantamab mafodotin  
Contenuto della confezione: 1 flaconcino

**Classe di rimborsabilità:** Classe H

AIC n°: 048909016/E

Titolare AIC: GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd.

**Prezzo al Pubblico\*:** € 9.777,20

**Prezzo ex factory\*:** € 5.924,13

**Classificazione ai fini della fornitura:** medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

\*Prezzo in vigore dal giorno 8 Dicembre 2021