

Blenrep

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Pó para solução para infusão

70mg e 100 mg



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BLNREP®

belantamabe mafodotina

APRESENTAÇÃO

Pó para solução para infusão.

BLNREP® é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola com 70 mg ou 100 mg de belantamabe mafodotina (50mg/mL após reconstituição).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 70mg contém

belantamabe mafodotina.....77mg*

excipientes***.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco-ampola de 100mg contém

belantamabe mafodotina.....110mg**

excipientes***.....q.s.p para 1 frasco-ampola

* Cada frasco contém 77 mg de belantamabe mafodotina; a alegação do rótulo de 70 mg de belantamabe mafodotina é baseada no volume extraível de 1,4 mL após a reconstituição do pó liofilizado. O enchimento excessivo (0,14 mL) permite um volume extraível de 1,4 mL após a reconstituição com 1,4 mL de água para injetáveis estéril. Nenhum excesso está incluído.

**Cada frasco contém 110 mg de belantamabe mafodotina; a alegação do rótulo de 100 mg de belantamabe mafodotina é baseada no volume extraível de 2,0 mL após a reconstituição do pó liofilizado. O enchimento excessivo (0,2 mL) permite um volume extraível de 2,0 mL após a reconstituição com 2,0 mL de água para injetáveis estéril. Nenhum excesso está incluído.

excipientes***: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monohidratado, trealose di-hidratada, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80 e água para injetáveis.

BLNREP® pode causar alterações geralmente reversíveis no epitélio da córnea, resultando em alterações na visão, incluindo redução da acuidade visual, e achados do exame da córnea (ver seção "Advertências e Precauções"). Realize exames oftalmológicos antes de cada uma das primeiras 6 doses e, posteriormente, conforme indicação clínica. Ajuste a dose ou suspenda o uso de BLNREP® até que ocorra melhora e retome o uso, ou interrompa-o permanentemente, com base na gravidade (ver seção "Posologia").

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BLNREP® é indicado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo:

- em combinação com bortezomibe e dexametasona em pacientes que receberam pelo menos uma terapia anterior; e
- em combinação com pomalidomida e dexametasona em pacientes que receberam pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DREAMM-7: Combinação com bortezomibe e dexametasona

O DREAMM-7 foi um estudo de Fase III, aberto, multicêntrico, que avaliou o belantamabe mafodotina em combinação com bortezomibe e dexametasona (Bvd) em comparação com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (Dvd) em pacientes com mieloma múltiplo (MM) recidivado ou refratário.

Os pacientes elegíveis apresentavam um diagnóstico confirmado de MM, conforme definido pelos critérios do Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma (IMWG), haviam sido tratados anteriormente com pelo menos 1 linha de terapia anterior para MM e deveriam ter apresentado progressão da doença documentada durante ou após a terapia mais recente.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1. No braço Bvd (N = 243), os pacientes receberam belantamabe mafodotina 2,5 mg/kg por infusão intravenosa (IV) a cada 3 semanas no dia 1 de cada Ciclo; bortezomibe 1,3 mg/m² (por via subcutânea) nos dias 1, 4, 8 e 11 dos Ciclos 1 a 8 (Ciclos de 21 dias); e dexametasona 20 mg (IV ou oral) no dia do tratamento com bortezomibe e no dia seguinte. No braço Dvd (N = 251), os pacientes receberam daratumumabe 16 mg/kg (IV) em Ciclos de 21 dias: toda semana nos Ciclos 1 a 3, a cada 3 semanas nos Ciclos 4 a 8 e a cada 4 semanas para o Ciclo 9 em diante. Os cronogramas de dexametasona e bortezomibe foram os mesmos em ambos os braços nos primeiros 8

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

Ciclos. O tratamento continuou em ambos os braços até a progressão da doença, morte, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou término do estudo.

No total, 494 pacientes foram avaliados quanto à eficácia no DREAMM-7. Os dados demográficos e as características basais foram semelhantes em ambos os braços. As características basais para o braço BVd (N = 243) foram: idade mediana: 65 anos (35% com idade entre 65 e 74 anos e 15% com 75 anos ou mais); 53% do sexo masculino, 47% do sexo feminino; 85% brancos, 12% asiáticos, 3% pretos; estágio R-ISS na triagem I (42%), II (53%), III (4%); 28% de alto risco citogenético, número mediano de 1 linha de terapia anterior; 5% com doença extramedular (EMD); e dos que receberam tratamento (n = 242), o status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) foi 0 (50%), 1 (46%) ou 2 (4%). No braço BVd, 90% dos pacientes receberam terapia anterior com inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe), 81% dos pacientes receberam terapia anterior com imunomoduladores (lenalidomida, talidomida, pomalidomida), 1% dos pacientes recebeu terapia anterior com daratumumabe e 67% dos pacientes receberam transplante autólogo de células-tronco (ASCT). Houve 9% de pacientes refratários à terapia com inibidores de proteassoma e 39% de pacientes refratários à terapia com imunomoduladores.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS), conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (IRC) em caráter cego, com base nos critérios do IMWG para mieloma múltiplo.

Os pacientes tratados com belantamabe mafodotina em combinação com bortezomibe e dexametasona apresentaram uma melhora estatisticamente significativa na PFS, sobrevida global (OS) e doença residual mínima (MRD) na população geral em comparação com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona.

Os resultados de eficácia no momento da primeira análise interina (corte de dados em 2 de outubro de 2023, exceto OS, onde os dados são da segunda análise interina, corte de dados em 7 de outubro de 2024) estão apresentados na Tabela 1 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 1. Resultados de eficácia do belantamabe mafodotina no DREAMM-7

	Belantamabe mafodotina mais bortezomibe e dexametasona (BVd) ^a N = 243	Daratumumabe mais bortezomibe e dexametasona (DvD) ^a N = 251
Sobrevida livre de progressão (PFS)^b		
Número (%) de pacientes com evento	91 (37)	158 (63)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	36.6 (28.4, NR)	13.4 (11.1, 17.5)
Razão de riscos (IC 95%) ^d	0.41 (0.31, 0.53)	
Valor <i>p</i> ^e	<0.00001	
Probabilidade de PFS em 18 meses (IC 95%) ^f	69% (62, 75)	43% (36, 49)
Sobrevida global (OS)		
Número (%) de pacientes com evento	68 (28%)	103 (41%)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	NR (NR, NR)	NR (41.1, NR)
Razão de riscos (IC 95%) ^d	0.58 (0.43, 0.79)	
Valor <i>p</i> ^e	p=0.00023	
Probabilidade de OS em 24 meses (IC 95%) ^f	79% (73, 84)	67% (61, 73)
Probabilidade de OS em 36 meses (IC 95%) ^f	74% (68, 79)	60% (54, 66)
Duração da resposta (DOR)^{b,g}		
Número de responsivos	201	179
Número (%) de responsivos: acompanhamento contínuo	106 (53%)	52 (29%)
Mediana em meses (IC 95%) ^d	35.6 (30.5, NR)	17.8 (13.8, 23.6)
Taxa de negatividade de doença residual mínima (MRD)^{b,h,i}		
Porcentagem de pacientes (IC 95%)	24.7% (19.4, 30.6)	9.6% (6.2, 13.9)
Valor <i>p</i> ^j	<0.00001	
Taxa de resposta global (ORR)^{b,g,k} % (IC 95%)	82.7% (77.4, 87.3)	71.3% (65.3, 76.8)
Resposta completa rigorosa (sCR), n (%)	34 (14)	13 (5.2)
Taxa de resposta completa (CRR), n (%)	50 (20.6)	30 (12)
Resposta parcial muito boa (VGPR), n (%)	76 (31.3)	73 (29.1)
Resposta parcial (PR), n (%)	41 (16.9)	63 (25.1)
Tempo mediano para resposta em meses (mín., máx.) ^b	1,41 (0.7, 8.4)	0,85 (0.7, 11.1)
Tempo mediano para melhor resposta em meses (mín., máx.) ^b	4,5 (0.7, 32.5)	2,23 (0.7, 25.7)
PFS 2		
Número (%) de pacientes com evento	70 (29)	106 (42)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	NR	34.6 (27.6, NR)
Razão de riscos (IC 95%) ^d	0.56 (0.41, 0.76)	

IC = Intervalo de confiança; NR = Não alcançado.

^a Os dados de eficácia são baseados na população com intenção de tratar (ITT), exceto a DOR, que é baseada apenas nos responsivos. Os dados apresentados são da data de corte da primeira análise interina (2 out 2023), exceto OS, onde os dados são da data de corte da segunda análise interina (7 out 2024).

^b A resposta foi baseada no IRC de acordo com os critérios do IMWG.

^c Pelo método de Brookmeyer e Crowley.

^d Com base no modelo de regressão de Cox estratificado.

^e Valor de *p* unilateral com base no teste de log-rank estratificado.

^f Pelo método de Kaplan-Meier.

^g Para pacientes com resposta parcial ou melhor.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP[®]

^h Para pacientes com resposta completa ou melhor.

ⁱ Avaliado por NGS no limite de 10-5.

^j Valor de p bilateral com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado

^k ORR: sCR+CR+VGPR+PR

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão de acordo com o IRC no DREAMM-7

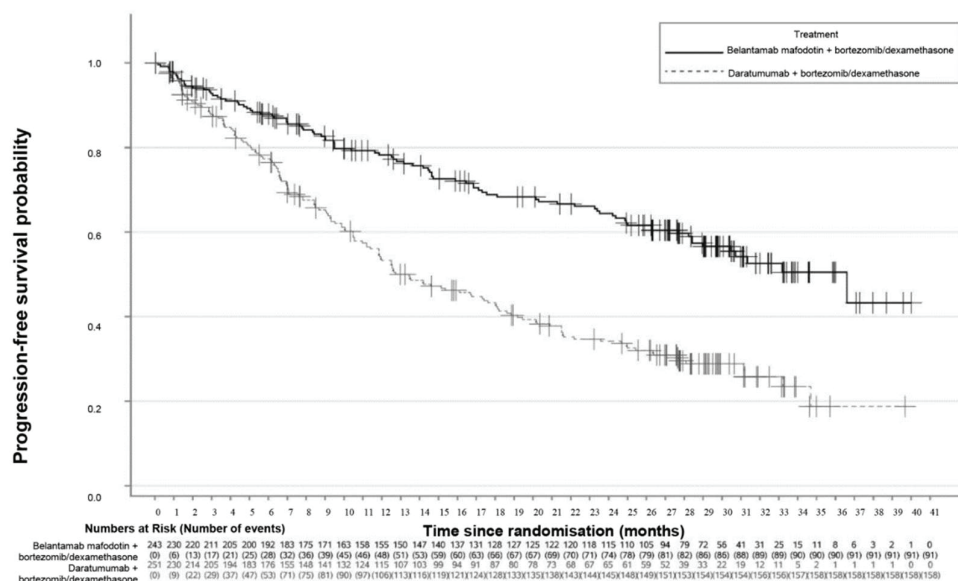
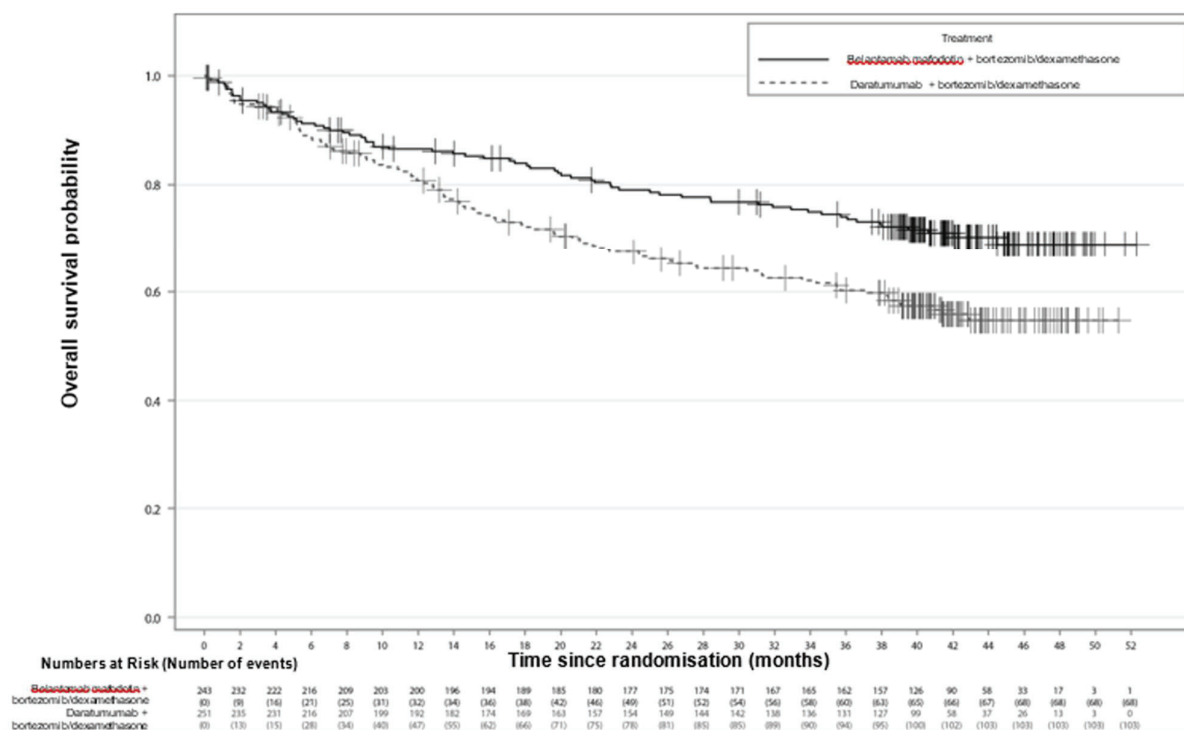


Figura 2: Curva de Kaplan Meier da sobrevida global no DREAMM-7





Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP[®]

Durante o estudo, as modificações de dose recomendadas, que incluíram atrasos e reduções de dose, controlaram as reações adversas e permitiram que os pacientes continuassem o tratamento.

A dose média por paciente foi de 2.2 mg/kg (mediana: 2.1 mg/kg). A exposição ao belantamabe mafodotina observada durante o DREAMM-7 está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Exposição ao belantamabe mafodotina no DREAMM-7

		Intervalos de tempo			
		0 a ≤6 meses	6 a ≤12 meses	+12 meses	Total
Número total de doses		1133	577	1122	2832
Número de doses administradas por nível de dose (%)	2.5 mg/kg	768 (68)	198 (34)	201 (18)	1167 (41)
	1.9 mg/kg	365 (32)	379 (66)	921 (82)	1665 (59)
Tempo entre as doses por paciente (semanas) ^a	n	231	130	124	231
	Média	4.8	6.8	10.9	7.2

IQR = Intervalo interquartil.

^a Os intervalos de 0 a ≤ 6 meses, > 6 a ≤ 12 meses e > 12 meses foram calculados usando dias ou dias convertidos em meses.

Os resultados relatados pelos pacientes (PROs) foram avaliados usando o Questionário de Qualidade de Vida (QLQ) C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e o QLQ-IL52 da EORTC. Os pacientes que receberam BVd ou DVd mantiveram a qualidade de vida global (<10 pontos de alteração em relação ao período basal), conforme medido pelo domínio de estado de saúde global/QoL do QLQ-C30 do EORTC, e não houve diferenças entre os grupos de tratamento (≥ 10 pontos). Da mesma forma, não houve diferenças (≥ 10 pontos) entre os grupos de tratamento quanto ao desempenho da função, funcionamento físico, fadiga e sintomas da doença.

DREAMM-8: Combinação com pomalidomida e dexametasona

O DREAMM-8 foi um estudo de Fase III, aberto, multicêntrico, que avaliou o belantamabe mafodotina em combinação com pomalidomida e dexametasona (Bpd) em comparação com pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (Pvd) em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Os pacientes elegíveis apresentavam um diagnóstico confirmado de mieloma múltiplo (MM), conforme definido pelos critérios do IMWG, haviam sido tratados anteriormente com pelo menos 1 linha de terapia anterior para MM, incluindo lenalidomida, e deveriam ter apresentado progressão da doença documentada durante ou após a terapia mais recente.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber Bpd ou Pvd, estratificados pelo número de linhas de tratamento anteriores, exposição anterior ao bortezomibe, tratamento anterior com anti-CD38 e status do Sistema Internacional de Estadiamento (ISS). No braço Bpd (N = 155), os pacientes receberam belantamabe mafodotina 2,5 mg/kg (IV) uma vez no dia 1 no Ciclo 1 (Ciclo de 28 dias) seguido por belantamabe mafodotina 1,9 mg/kg (IV) a cada 4 semanas no dia 1 do Ciclo 2 em diante (Ciclos de 28 dias); pomalidomida 4 mg (via oral [PO]) administrada nos dias 1 a 21 e dexametasona 40 mg (PO) nos Dias 1, 8, 15 e 22 em todos os Ciclos (Ciclos de 28 dias).

No braço Pvd (N = 147), a pomalidomida 4 mg (PO) foi administrada a cada 3 semanas nos dias 1 a 14 em todos os ciclos (ciclos de 21 dias); bortezomibe 1,3 mg/m² foi administrado por via subcutânea nos dias 1, 4, 8 e 11 nos Ciclos 1 a 8, e nos dias 1 e 8 no Ciclo 9 em diante (Ciclos de 21 dias). Dexametasona 20 mg (PO) foi administrada no dia anterior e no dia seguinte ao bortezomibe. O nível de dose de dexametasona em cada braço foi reduzido pela metade em pacientes com 75 anos de idade ou mais. O tratamento em ambos os braços continuou até doença progressiva, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento, início de outra terapia anticâncer, término do estudo ou morte.

No total, 302 pacientes com MM foram avaliados quanto à eficácia no DREAMM-8. Os dados demográficos e as características basais foram semelhantes em ambos os braços. As características basais para o braço Bpd (N = 155) foram: idade mediana: 67 anos (46% com idade entre 65 e 74 anos e 12% com 75 anos ou mais); 64% do sexo masculino, 36% do sexo feminino; 86% brancos, 13% asiáticos, < 1% nativo do Havaí ou das ilhas do Pacífico, <1% raça mista; estágio ISS na triagem I (60%), II (25%), III (14%); 34% de alto risco citogenético, número mediano de 1 linha de terapia anterior; 13% com EMD; e dos que receberam tratamento (n = 150), o ECOG PS foi 0 (53%), 1 (45%) ou 2 (3%). No braço Bpd, 100% dos pacientes receberam terapia anterior com imunomoduladores (lenalidomida, talidomida), 90% dos pacientes receberam terapia anterior com inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe), 25% dos pacientes receberam terapia anti-CD38 anterior (daratumumabe, isatuximabe) e 64% dos pacientes receberam ASCT anteriormente. Houve 82% de pacientes refratários à terapia com imunomoduladores, 26% de pacientes refratários à terapia com inibidores de proteassoma e 23% de pacientes refratários à terapia anti-CD38.

O desfecho primário foi a Sobrevida Livre de Progressão (PFS), conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (IRC) cego, com base nos critérios do Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma (IMWG) para mieloma múltiplo.

Os pacientes tratados com belantamabe mafodotina em combinação com pomalidomida e dexametasona apresentaram uma melhora estatisticamente significativa na PFS na população geral em comparação com pomalidomida, bortezomibe e dexametasona.

Os resultados de eficácia no momento da primeira análise parcial (corte de dados em 29 de janeiro de 2024) estão apresentados na Tabela 3 e nas Figuras 3 e 4.

Tabela 3. Resultados de eficácia do belantamabe mafodotina no DREAMM-8

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLENREP®

	Belantamabe mafodotina mais pomalidomida e dexametasona (BPd) ^a N = 155	Pomalidomida mais bortezomibe e dexametasona (PVd) ^a N = 147
Sobrevida livre de progressão (PFS)^b		
Número (%) de pacientes com evento	62 (40)	80 (54)
Mediana em meses (IC 95%) ^{c,d,e}	NR (20.6, NR)	12,7 (9.1, 18.5)
Razão de riscos (IC de 95%) ^e	0.52 (0.37, 0.73)	
Valor <i>p</i> ^g	<0,001	
Probabilidade de PFS em 12 meses (IC 95%) ^h	71% (63, 78)	51% (42, 60)
Sobrevida global (OS)		
Número (%) de pacientes com evento	49 (32)	56 (38)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	NR (33, NR)	NR (25.2, NR)
Razão de riscos (IC de 95%) ^f	0,77 (0.53, 1,14)	
Probabilidade de OS em 12 meses (IC 95%) ^h	83% (76, 88)	76% (68, 82)
Taxa de negatividade de doença residual mínima (MRD)^{b,i,j}		
Porcentagem de pacientes (IC 95%)	23,9% (17.4, 31.4)	4,8% (1.9, 9.6)
Duração da resposta (DOR)^{b,k}		
Número de responsivos	120	106
Número (%) de responsivos: acompanhamento contínuo ^e	66 (55)	33 (31)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	NR (24.9, NR)	17,5 (12.1, 26.4)
Taxa de resposta global (ORR)^{b,k,l}, (IC 95%)	77% (70, 83.7)	72% (64.1, 79.2)
Resposta completa rigorosa (sCR), n (%)	14 (9)	4 (3)
Resposta completa (CR), n (%)	48 (31)	20 (14)
Resposta parcial muito boa (VGPR), n (%)	37 (24)	32 (22)
Resposta parcial (PR), n (%)	21 (14)	50 (34)
Tempo mediano para resposta em meses (mín., máx.) ^b	1,07 (0.9, 9.3)	1,05 (0.7, 11.2)
Tempo mediano para melhor resposta em meses (mín., máx.) ^b	5,59 (0.9, 26.1)	2,5 (0.7, 25.7)
PFS 2		
Número (%) de pacientes com evento	56 (36)	73 (50)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	NR (33, NR)	22.4 (13.8, NR)
Razão de riscos (IC de 95%) ^f	0.61 (0.43, 0.86)	

IC = Intervalo de confiança; NR = Não alcançado.

^a Os dados de eficácia são baseados na população com intenção de tratar (ITT), exceto a DOR, que é baseada apenas nos responsivos.

^b A resposta foi baseada no IRC de acordo com os critérios do IMWG.

^c Pelo método de Brookmeyer e Crowley.

^d Acompanhamento mediano de 21,8 meses.

^e Os dados da tabela são baseados na análise primária no momento do corte dos dados (29 de janeiro de 2024). Em uma análise de seguimento (corte de dados em 7 JUL 2025), a mediana de PFS foi de 32,6 meses (IC de 95%: 21,1, NR) no braço BPd e de 12,5 meses (IC de 95%: 9,1, 17,6) no braço PVd (HR 0,49, IC de 95%: 0,36, 0,67).

^f Com base no modelo de regressão de Cox estratificado.

^g Valor *p* unilateral com base no teste de log-rank estratificado.

^h Pelo método de Kaplan-Meier.

ⁱ Para pacientes com resposta completa ou melhor.

^j Avaliado por NGS no limite de 10-5.

^k Para pacientes com resposta parcial ou melhor.

^l ORR: sCR+CR+VGPR+PR

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão de acordo com o IRC no DREAMM-8



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLENREP®

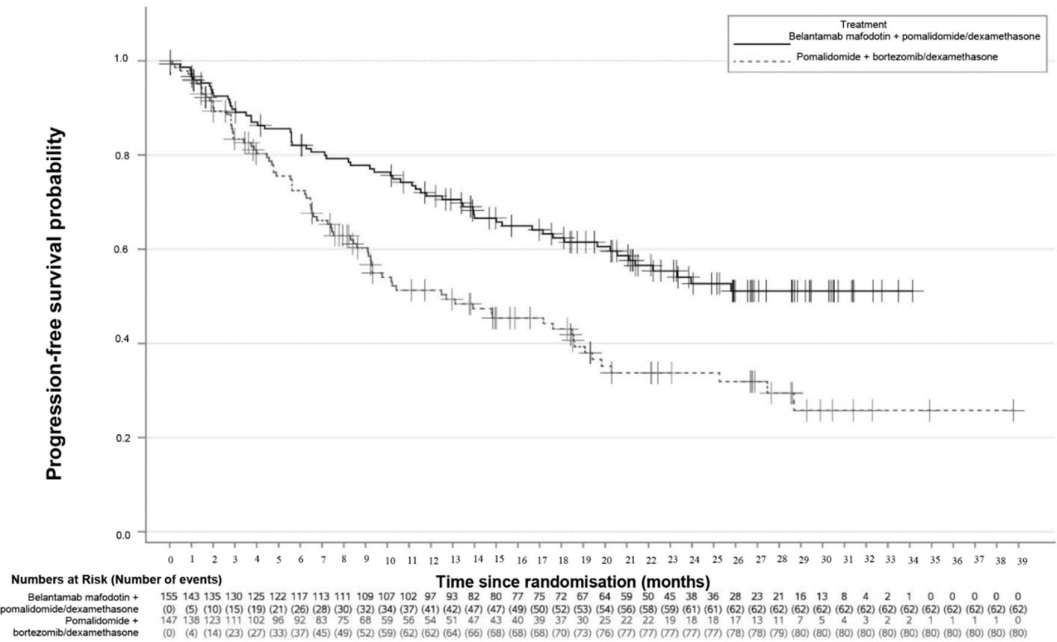
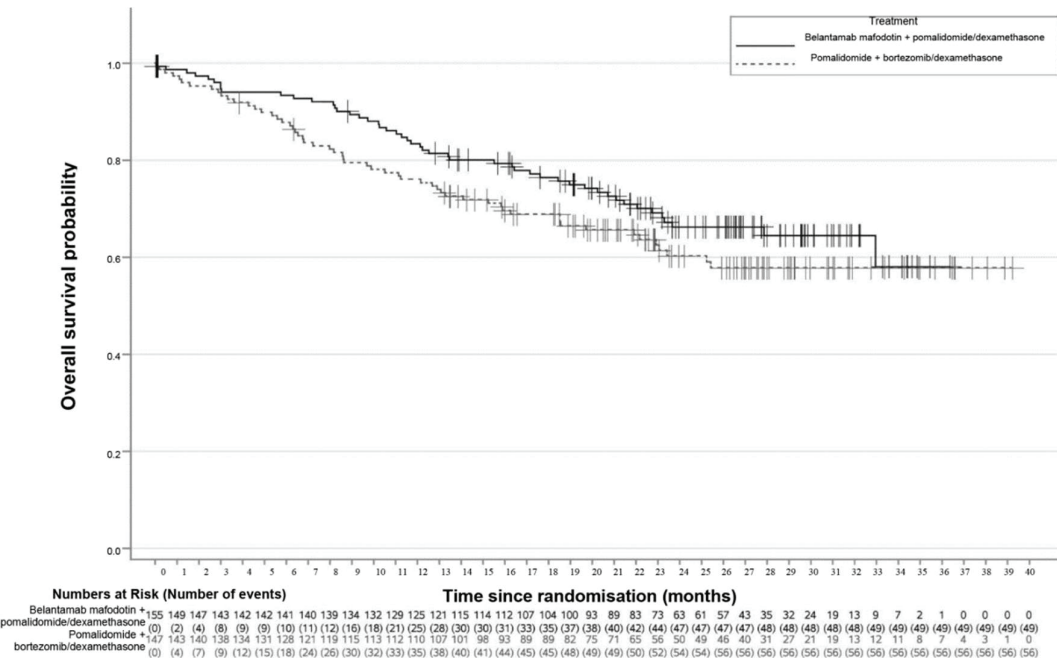


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global no DREAMM-8



Durante o estudo, as modificações de dose recomendadas, que incluíram atrasos e reduções de dose, controlaram as reações adversas e permitiram que os pacientes continuassem o tratamento.

A dose média por paciente foi de 2 mg/kg (mediana: 2 mg/kg). A exposição ao belantamabe mafodotina observada durante o DREAMM-8 está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Exposição ao belantamabe-mafodotina no DREAMM-8

	Intervalos de tempo
--	---------------------



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

		0 a ≤ 6 meses	> 6 a ≤12 meses	>12 meses	Total
Número total de doses		570	242	286	1098
Número de doses administradas por nível de dose (%)	2,5 mg/kg	151 (26)	–	–	151 (14)
	1,9 mg/kg	415 (73)	235 (97)	267 (93)	917 (84)
	1,4 mg/kg	4 (<1)	7 (3)	19 (7)	30 (3)
Tempo entre doses por paciente (semanas) ^a	N	129	79	77	142
	Média	5.3	11.9	14.2	9.5

IQR = Intervalo interquartil.

^a Os intervalos de 0 a ≤ 6 meses, > 6 a ≤ 12 meses e > 12 meses foram calculados usando dias ou dias convertidos em meses.

Os resultados relatados pelos pacientes (PROs) foram avaliados usando o Questionário de Qualidade de Vida (QLQ) C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e o QLQ-IL52 da EORTC. Os pacientes que receberam BPd ou PVd mantiveram a qualidade de vida global (<10 pontos de alteração em relação ao período basal), conforme medido pelo domínio de estado de saúde global/QoL do QLQ-C30 do EORTC, e não houve diferenças entre os grupos de tratamento (≥ 10 pontos). Da mesma forma, não houve diferenças entre os grupos de tratamento quanto ao funcionamento físico, fadiga, desempenho da função e sintomas da doença (≥10 pontos), exceto nas semanas 117 e 137, em que foram observadas diferenças ≥10 a favor do BPd para o desempenho da função e os sintomas da doença, respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classificação ATC

L01FX15 belantamabe mafodotina

Mecanismo de ação

BLNREP® é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa humanizado conjugado com um agente citotóxico, maleimido-caproil monometil auristatina F (mcMMAF). **BLNREP®** se liga ao BCMA da superfície celular e é rapidamente internalizado. Uma vez dentro da célula tumoral, o agente citotóxico (cys mcMMAF) é liberado, interrompendo a rede de microtúbulos, levando à parada do ciclo celular e à apoptose. O anticorpo também aumenta o recrutamento e a ativação de células imunológicas efetoras, matando as células tumorais por citotoxicidade celular dependente de anticorpo e fagocitose. A apoptose induzida pelo **BLNREP®** é acompanhada por marcadores de morte celular imunogênica, que podem contribuir para uma resposta imune adaptativa às células tumorais.

Propriedades farmacodinâmicas

Relação de resposta à exposição em terapias combinadas

Para as terapias combinadas BVd e BPd, uma maior exposição ao Ciclo 1 de **BLNREP®** foi associada a uma maior probabilidade de resposta [por ex., resposta parcial muito boa (VGPR+)] e maior incidência de algumas reações adversas de segurança (por ex., achados de exame da córnea de grau ≥2). Para a maior parte do intervalo de exposição ao Ciclo 1 de **BLNREP®**, a probabilidade de VGPR ou melhor foi maior do que a probabilidade de reações adversas oculares e desfechos relacionados à BCVA.

Eletrofisiologia Cardíaca

O belantamabe mafodotina ou o cys-mcMMAF não apresentaram prolongamento significativo do QTc (>10 ms) em doses de até 3,4 mg/kg uma vez a cada 3 semanas.

Imunogenicidade

A incidência de anticorpos (ADAs) anti-belantamabe mafodotina foi baixa em pacientes tratados com **BLNREP®** em terapias combinadas, sem impacto clínico observado na farmacocinética, segurança e eficácia.

Nos estudos pivotais de terapia combinada (DREAMM-7 e DREAMM-8) e no estudo de suporte à terapia combinada (DREAMM-6), 3% dos pacientes (15/515) apresentaram resultado positivo para ADAs decorrentes do tratamento. Dois pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos neutralizantes (NAb) anti-belantamabe mafodotina.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A concentração máxima de **BLNREP®** ocorreu no momento ou logo após o término da infusão, enquanto as concentrações de cys-mcMMAF atingiram o pico cerca de 24 horas após a administração.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP[®]

As Tabelas 5 e 6 descrevem a farmacocinética do **BLNREP[®]** para doses de 2,5 mg/kg no Ciclo 1, Dia 1, ao final dos primeiros intervalos de 3 e 4 semanas.

Tabela 5 Farmacocinética do belantamabe mafodotina no final do primeiro intervalo de 3 semanas^a

	AUC ^b	C _{avg21}	C _{máx}	C _{tau}
ADC (%)	3950 µg•h/mL (30,6)	7,83 µg/mL (30,6)	43,7 µg/mL (22,1)	2,03 µg/mL (62,5)
cys-mcMMAF (%)	94,2 ng•h/mL (42,3)	0,243 ng/mL (42,4)	0,976 ng/mL (45,3)	–

ADC = anticorpo conjugado à droga; AUC = Área sob a curva; C_{avg21} = concentração média de belantamabe mafodotina em 21 dias;

C_{máx} = concentração plasmática máxima; C_{tau} = concentração no final de um intervalo de administração.

^a Dados apresentados como média geométrica (%CV), com base em modelos de PK da população.

^b AUC para ADC é AUC_(0-21 dias), e AUC_(0-7 dias) para cys-mcMMAF.

Tabela 6. Farmacocinética do belantamabe mafodotina no final do primeiro intervalo de 4 semanas^a

	AUC ^b	C _{avg28}	C _{máx}	C _{tau}
ADC (%)	4500 µg•h/mL (25,0)	6,70 µg/mL (25,0)	47,1 µg/mL (18,9)	1,57 µg/mL (53,0)
cys-mcMMAF (%)	90,5 ng•h/mL (40,9)	0,182 ng/mL (42,7)	0,933 ng/mL (41,7)	–

ADC = anticorpo conjugado à droga; AUC = Área sob a curva; C_{avg28} = concentração média de belantamabe mafodotina em 28 dias;

C_{máx} = concentração plasmática máxima; C_{tau} = concentração no final de um intervalo de administração.

^a Dados apresentados como média geométrica (%CV), com base em modelos de PK da população.

^b AUC para ADC é AUC_(0-28 dias) e AUC_(0-7 dias) para cys-mcMMAF.

O acúmulo de belantamabe mafodotina (ADC) foi mínimo a moderado, conforme observado em estudos clínicos com um regime de administração a cada 3 semanas.

Distribuição

In vitro, o cys-mcMMAF apresentou baixa ligação à proteína (70% não ligado em uma concentração de 5 ng/mL) no plasma humano de maneira dependente da concentração.

Com base na análise PK da população, a média geométrica (CV% geométrico) para o volume de distribuição em estado de equilíbrio do belantamabe mafodotina foi de 10,8 L (22%).

Metabolismo

Espera-se que a porção de anticorpo monoclonal do belantamabe mafodotina sofra proteólise em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas ubíquas. O Cys-mcMMAF teve depuração metabólica limitada em estudos de incubação da fração S9 hepática humana.

Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* demonstraram que o cys-mcMMAF não é um inibidor, um indutor ou um substrato sensível das enzimas do citocromo P450, mas é um substrato do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3, da proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos (MRP)1, MRP2, MRP3, da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) e um possível substrato da glicoproteína P (P-gp).

Efeito de outros medicamentos sobre o belantamabe mafodotina

Uma análise farmacocinética (PK) da população foi usada para avaliar a terapia combinada na PK do ADC belantamabe mafodotina e cys-mcMMAF. As terapias combinadas com bortezumibe, lenalidomida, pomalidomida e/ou dexametasona não afetaram a PK do ADC e do cys-mcMMAF.

Efeito do belantamabe mafodotina sobre outros medicamentos

Para terapias combinadas com lenalidomida, bortezumibe e pomalidomida, os perfis de PK foram avaliados em estudos clínicos e comparados com dados históricos. A PK observada para lenalidomida, bortezumibe e pomalidomida sugeriu a falta de impacto do belantamabe mafodotina na PK das terapias combinadas incluídas.

Eliminação

Com base na análise PK da população, a média geométrica (CV% geométrico) da CL sistêmica inicial do belantamabe mafodotina (ADC) foi de 0,901 L/dia (40%) e a meia-vida de eliminação foi de 13 dias (26%). Após o tratamento, o CL no estado de equilíbrio foi de 0,605 L/dia (43%) ou



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

aproximadamente 33% menor do que o CL sistêmico inicial com uma meia vida de eliminação de 17 dias (31%).

A fração de cys-mcMMAF excretada na urina não foi substancial (aproximadamente 18% da dose) após a dose do Ciclo 1, sem evidência de outros metabólitos relacionados ao MMAF.

Linearidade/não linearidade

O belantamabe mafodotina apresenta farmacocinética proporcional à dose ao longo da faixa de dose recomendada, com uma redução na depuração ao longo do tempo.

Carcinogênese/mutagênese

O belantamabe mafodotina foi genotóxico em um ensaio de triagem de micronúcleos in vitro em linfócitos humanos, consistente com o efeito farmacológico da interrupção de microtúbulos mediada por cys-mcMMAF, causando aneuploidia.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade definitiva com belantamabe mafodotina.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos potenciais do belantamabe mafodotina na reprodução ou no desenvolvimento. O mecanismo de ação é matar as células que se dividem rapidamente, o que afetaria um embrião em desenvolvimento, que tem células que se dividem rapidamente. Há também um potencial risco de alterações hereditárias por meio de aneuploidia nas células germinativas femininas.

Efeitos nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos foram observados em animais em doses de ≥ 10 mg/kg, o que é aproximadamente 4 vezes a exposição da dose clínica. Foliculos não ovulatórios luteinizados foram observados nos ovários de ratas após 3 doses semanais. Os achados nos órgãos reprodutivos masculinos, que foram adversos e progrediram após a repetição da administração em ratos, incluíram degeneração/atrofia acentuada dos túbulos seminíferos que, em geral, não reverteram após a interrupção da administração.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em estudos não clínicos, os principais achados adversos (relacionados diretamente à belantamabe mafodotina) no rato e no macaco, em exposições $\geq 1,2$ vez a dose clínica recomendada de 2,5 mg/kg, foram enzimas hepáticas elevadas, algumas vezes associadas à necrose hepatocelular em ≥ 10 e ≥ 3 mg/kg, respectivamente, e aumentos nos macrófagos alveolares associados a material eosinofílico nos pulmões em ≥ 3 mg/kg (somente no rato). A maioria dos achados em animais estava relacionada ao conjugado de medicamentos citotóxicos; as alterações histopatológicas observadas nos testículos e pulmões não eram reversíveis em ratos.

Foi observada necrose de uma única célula no epitélio da córnea e/ou aumento das mitoses das células epiteliais da córnea em ratos e coelhos. Em coelhos, foi observada inflamação do estroma da córnea, correlacionada com opacidade superficial e vascularização. O belantamabe mafodotina foi absorvido pelas células de todo o corpo por um mecanismo não relacionado à expressão do receptor do BCMA na membrana celular.

Populações especiais de pacientes

Crianças

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes pediátricos.

Idosos

Com base em uma população de pacientes com idades entre 32 e 89 anos, a idade não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas da população.

Insuficiência renal

Comprometimento renal, incluindo comprometimento grave (eGFR: 15 a 29 mL/min) e DERT com ou sem diálise (eGFR < 15 mL/min) não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética do belantamabe mafodotina ou cys-mcMMAF. Nesses pacientes, a C_{max} de BLNREP® e a AUC(0-tau) estavam dentro de aproximadamente 20% dos valores observados em pacientes com comprometimento renal normal ou leve (eGFR ≥ 60 mL/min). Quanto ao cys-mcMMAF, a C_{max} e a AUC(0-168h) mudanças foram mais variáveis (dentro de aproximadamente 2 vezes) e não consideradas como clinicamente significantes. A função renal (eGFR: 12 a 150 mL/min) não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas da população que incluíram pacientes com comprometimento renal normal ou leve, moderado ou grave, ou insuficiência renal.

Não se espera que BLNREP® seja removido por diálise devido ao seu tamanho molecular. Embora o cys-mcMMAF livre possa ser removido por diálise, a exposição sistêmica ao cys-mcMMAF é muito baixa e não demonstrou estar associada a desfechos de eficácia ou segurança com base na análise de resposta à exposição.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos formais em pacientes com comprometimento hepático. A função hepática, conforme classificação do Grupo de Trabalho de Disfunção de Órgãos National Cancer Institute, não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas da população que incluíram pacientes com função hepática normal, leve (bilirrubina total superior ao ULN a $\leq 1,5 \times$ ULN e qualquer AST ou bilirrubina total $\leq$ ULN com AST $>$ ULN) ou comprometimento hepático moderado (bilirrubina total superior a $1,5 \times$ ULN a $\leq 3 \times$ ULN e qualquer AST).

Peso corporal

O peso corporal (37 a 170 kg) foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas da população, mas esse efeito não foi clinicamente relevante com o regime de administração proporcional ao peso.

Para alterações no peso corporal $> 10\%$ durante o tratamento, recalcule a dose com base no peso corporal real no momento da dosagem.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BLNREP® é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da fórmula (consultar COMPOSIÇÃO).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLENREP®

Reações Adversas Oculares

Reações adversas oculares (por ex., visão turva, olho seco, irritação ocular e fotofobia) foram relatadas com o uso de **BLENREP®**.

Os achados mais comumente relatados no exame da córnea incluíram ceratopatia puntiforme superficial, alterações epiteliais semelhantes a microcistos e opacidade, com ou sem alterações na acuidade visual. Alterações clinicamente relevantes na acuidade visual podem estar associadas à dificuldade de dirigir ou operar máquinas.

Exames oftalmológicos, incluindo avaliação da acuidade visual e exame com lâmpada de fenda, devem ser realizados antes de cada uma das primeiras 6 doses de **BLENREP®** e durante o tratamento, conforme indicação clínica.

Os pacientes devem ser orientados a administrar lágrimas artificiais sem conservantes pelo menos 4 vezes ao dia durante o tratamento (consulte Posologia e Administração). Os pacientes devem evitar o uso de lentes de contato até o final do tratamento. As lentes de contato de bandagem podem ser usadas sob a orientação de um oftalmologista.

Os pacientes que apresentarem achados no exame da córnea (ceratopatias, como ceratopatia puntiforme superficial ou depósitos semelhantes a microcistos) com ou sem alterações na acuidade visual podem precisar de modificação da dose (atraso e/ou redução) ou descontinuação do tratamento com base na gravidade dos achados (consulte Posologia e Modo de usar).

Foram relatados casos de úlcera de córnea (ceratite ulcerativa e infecciosa) (consulte Reações Adversas). Elas devem ser tratadas prontamente e conforme indicação clínica por um oftalmologista. O tratamento com **BLENREP®** deve ser interrompido até que a úlcera da córnea tenha cicatrizado (consulte Posologia e Modo de usar).

Trombocitopenia

Eventos trombocitopênicos (trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas) foram relatados com **BLENREP®**. A trombocitopenia pode levar a eventos hemorrágicos graves, incluindo sangramento gastrointestinal e intracraniano.

O hemograma completo deve ser obtido no período basal e monitorado durante o tratamento, conforme indicação clínica. Os pacientes com trombocitopenia de Grau 3 ou 4 ou aqueles em tratamento anticoagulante concomitante podem precisar de monitoramento mais frequente e devem ser tratados com atraso ou redução da dose (consulte Posologia e Modo de usar).

A terapia de suporte (por exemplo, transfusões de plaquetas) deve ser fornecida de acordo com a prática médica padrão.

Reações à Infusão

Reações relacionadas à infusão (IRR) foram relatadas com **BLENREP®**. A maioria das IRRs foi de Grau 1 ou 2 e resolvida no mesmo dia (consulte Reações Adversas). Se ocorrer uma IRR de grau 2 ou superior durante a administração, reduza a taxa de infusão ou interrompa a infusão, dependendo da gravidade dos sintomas. Instituir tratamento médico adequado e reiniciar a infusão em uma taxa mais lenta, se a condição do paciente estiver estável. Se ocorrer IRR de Grau 2 ou superior, considerar pré-medicação para as infusões subsequentes (consulte Posologia e Modo de usar).

Pneumonite

Casos de pneumonite, incluindo eventos fatais, foram observados com **BLENREP®**, embora uma associação causal não tenha sido estabelecida. A avaliação de pacientes com sintomas pulmonares inexplicáveis novos ou agravados (por ex., tosse, dispneia) deve ser realizada para excluir uma possível pneumonite. Em caso de suspeita de pneumonite de Grau 3 ou superior, o **BLENREP®** deve ser permanentemente descontinuado e o tratamento adequado deve ser iniciado.

Reativação do vírus da hepatite B

A reativação do vírus da hepatite B (HBV) pode ocorrer em pacientes tratados com produtos medicinais direcionados a células B, incluindo **BLENREP®**. Pacientes com evidência de sorologia positiva para HBV devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e laboratoriais de HBV reativação. Se a reativação do HBV ocorrer enquanto estiver em **BLENREP®**, os pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes clínicas.

Gestação e Lactação

Gestação

Fertilidade

Com base nos achados em animais e no mecanismo de ação, **BLENREP®** pode prejudicar a fertilidade em mulheres e homens férteis (consulte Características Farmacológicas).

Mulheres férteis/Contracepção em homens e mulheres

O estado de gravidez de mulheres férteis deve ser verificado antes do início da terapia com **BLENREP®**. Mulheres férteis devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com **BLENREP®** e por 4 meses após a última dose.

Homens com parceiras férteis devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com **BLENREP®** e por 6 meses após a última dose.

Gestação

Não existem dados quanto ao uso de **BLENREP®** em mulheres grávidas. Com base no mecanismo de ação do componente citotóxico monometil auristatina F (MMAF), **BLENREP®** pode causar danos ao feto-embrião quando administrado a uma mulher grávida (consulte Características Farmacológicas). Sabe-se que a imunoglobulina G (IgG) humana atravessa a placenta; portanto, **BLENREP®** pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

BLENREP® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere os potenciais riscos para o feto. Se uma mulher grávida precisar ser tratada, ela deve ser informada claramente sobre o potencial risco para o feto.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

Lactação

Não se sabe se **BLNREP®** é excretado no leite humano. A imunoglobulina G (IgG) está presente no leite humano em pequenas quantidades. Como o **BLNREP®** é um anticorpo monoclonal IgG humanizado, e com base no mecanismo de ação, ele pode causar reações adversas graves em crianças amamentadas. As mulheres devem ser aconselhadas a interromper a amamentação antes de iniciar o tratamento com **BLNREP®** e por 3 meses após a última dose.

Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

A piora da acuidade visual foi relatada em alguns pacientes tratados com **BLNREP®** durante os estudos clínicos (consulte Advertências e Precauções, Reações Adversas). Os pacientes devem ser aconselhados a ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas, pois **BLNREP®** pode afetar a visão.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado. Com base nos dados *in vitro* e clínicos disponíveis, há um baixo risco de interações medicamentosas farmacocinéticas ou farmacodinâmicas para belantamabe mafodotina. Terapias combinadas com bortezomibe, lenalidomida, pomalidomida e/ou dexametasona não afetam as propriedades farmacocinéticas de belantamabe mafodotina (veja a seção Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Armazenamento

Armazenar no recipiente original. Conservar na geladeira (2 °C a 8 °C). Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a contar da data de fabricação.

Solução reconstituída:

A solução reconstituída pode ser armazenada em temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou em um refrigerador (2 °C a 8 °C) por até 4 horas. Não congelar.

Solução diluída:

Se não for usada imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada em geladeira (2 °C a 8 °C) antes da administração por até 24 horas. Não congelar. Se for refrigerada, deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração.

A solução de infusão diluída pode ser mantida em temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) por um período máximo de 6 horas (incluindo o tempo de infusão).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

BLNREP® é apresentado como um pó liofilizado branco a amarelado.

A solução reconstituída deve ser um líquido claro a opalescente, incolor a amarelo a marrom.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pelo menos uma agulha é necessária para a reconstituição de cada frasco, e uma agulha adicional para a retirada e transferência da solução reconstituída para a bolsa de infusão. O número total de agulhas necessárias dependerá do número de frascos utilizados, que é determinado com base no peso do paciente. Não há requisitos especiais para administração; considere a prática clínica local.

Uso e Manuseio



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

BLNREP® é um medicamento citotóxico anticâncer. Os procedimentos adequados de manuseio devem ser seguidos. Use uma técnica asséptica para a reconstituição e diluição da solução de administração.

Calcule a dose (mg), o volume (mL) total de solução necessário e o número de frascos necessários com base no peso (kg) corporal real do paciente.

Reconstituição

1. Retire o(s) frasco(s) de **BLNREP®** do refrigerador e deixe o(s) em repouso por aproximadamente 10 minutos para atingir a temperatura ambiente.
2. Reconstitua cada frasco de 70 mg com 1,4 mL de Água Estéril para Injeção para obter uma concentração final de 50 mg/mL. Reconstitua cada frasco de 100 mg com 2 mL de Água Estéril para Injeção para obter uma concentração final de 50 mg/mL. Gire suavemente o frasco para ajudar na dissolução. Não agite.
3. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto a partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser um líquido claro a opalescente, incolor a amarelo a marrom. Descarte o frasco reconstituído se forem observadas partículas estranhas que não sejam partículas proteicas translúcidas a brancas.

Instruções de Diluição para Uso Intravenoso

1. Retire de cada frasco o volume necessário para a dose calculada.
2. Adicione a quantidade necessária de **BLNREP®** à bolsa de infusão contendo 250 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Misture a solução diluída invertendo-a suavemente. A concentração final da solução diluída deve estar entre 0,2 mg/mL e 2 mg/mL. **NÃO AGITE.**
3. Descarte qualquer solução reconstituída de **BLNREP®** não utilizada que tenha ficado no frasco.

Se a solução diluída não for usada imediatamente, ela pode ser armazenada em um refrigerador (2 °C a 8 °C) por até 24 horas antes da administração. Se for refrigerada, deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração. A solução diluída pode ser mantida em temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) por um período máximo de 6 horas (incluindo o tempo de infusão).

Instruções de Administração

1. Administre a solução diluída por infusão intravenosa durante aproximadamente 30 minutos usando um conjunto de infusão feito de cloreto de polivinila ou poliolefinas.
2. Não é necessário filtrar a solução diluída. No entanto, se a solução diluída for filtrada, recomenda-se o uso de um filtro à base de polietersulfona (PES).

Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Posologia e administração

O tratamento com **BLNREP®** deve ser iniciado e monitorado por médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

Método de Administração

BLNREP® é um medicamento citotóxico anticâncer. Os procedimentos adequados de manuseio devem ser seguidos. As instruções sobre reconstituição e diluição adicional são fornecidas na seção Uso e Manuseio.

BLNREP® é administrado como uma infusão intravenosa durante aproximadamente 30 minutos.

Tratamento de Suporte Recomendado

Os pacientes devem ser submetidos a um exame oftalmológico (incluindo exames de acuidade visual e com lâmpada de fenda) realizado por um oftalmologista antes de cada uma das primeiras 6 doses de **BLNREP®** e, posteriormente, conforme indicação clínica (consulte Advertências e Precauções).

Os médicos devem incentivar os pacientes a informá-los sobre quaisquer sintomas oculares. Além disso, eles devem orientar os pacientes a administrarem lágrimas artificiais sem conservantes pelo menos 4 vezes ao dia, começando no primeiro dia de infusão e continuando até a conclusão do tratamento, pois isso pode reduzir os sintomas oculares (consulte Advertências e Precauções).

Para pacientes com sintomas de olho seco, terapias adicionais podem ser consideradas, conforme recomendado pelo oftalmologista.

Adultos

A administração de **BLNREP®** deve ser continuada até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Combinação com outras terapias



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

O esquema posológico de dose inicial recomendado de **BLNREP®** em combinação com outras terapias está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7. Esquema posológico de dose inicial recomendado em combinação com outras terapias

Regime de combinação	Esquema posológico de dose inicial recomendada
Com bortezomibe e dexametasona (BVD) ^a (Duração do ciclo = 3 semanas)	2,5 mg/kg administrado uma vez a cada 3 semanas
Com pomalidomida e dexametasona (BPD) (Duração do ciclo = 4 semanas)	Ciclo 1: 2,5 mg/kg administrado uma vez A partir do ciclo 2: 1,9 mg/kg administrado uma vez a cada 4 semanas

^a **BLNREP®** é administrado a partir do Ciclo 1 até a conclusão do tratamento; o bortezomibe e a dexametasona são administrados nos primeiros 8 ciclos.

Quando **BLNREP®** for administrado em combinação com outras terapias, consulte a seção Resultados de Eficácia e as respectivas informações de prescrição, conforme aplicável.

Modificações de Dose

A dose de **BLNREP®** deve ser individualizada para cada paciente. As modificações de dose recomendadas são fornecidas nas Tabelas 8 e 9 para reações adversas.

Os eventos oculares foram classificados com base nos achados do exame oftalmológico, que incluem a combinação dos achados do exame da córnea e a melhor acuidade visual corrigida (BCVA).

O médico responsável pelo tratamento deve analisar os achados do exame oftalmológico do paciente antes da administração e determinar a dose de **BLNREP®** com base nos resultados (Tabela 9). Durante o exame oftalmológico, o oftalmologista deve avaliar o seguinte:

- O(s) achado(s) do exame da córnea e o declínio da BCVA.
- Se houver um declínio na BCVA, a relação com o **BLNREP®** deve ser determinada.
- A classificação da categoria desses achados de exame e da BCVA deve ser comunicada ao médico responsável pelo tratamento.

Os achados do exame da córnea podem ou não ser acompanhados de alterações na BCVA. Observação: Um olho pode ser afetado mais gravemente do que o outro. É importante que os médicos considerem não apenas os achados do exame da córnea, mas também as alterações da acuidade visual e os sintomas relatados ao avaliarem os atrasos e as reduções de dose.

Não reescale a dose de **BLNREP®** após a redução da dose devido a reações adversas oculares.

Tabela 8. Cronograma de redução de dose para BLNREP®

	Combinação com bortezomibe e dexametasona ^a	Combinação com pomalidomida e dexametasona ^a
Cronograma de dose inicial recomendada	2,5 mg/kg a cada 3 semanas	Ciclo 1: 2,5 mg/kg administrado uma vez A partir do ciclo 2: 1,9 mg/kg administrado a cada 4 semanas.
Redução de dose nível 1	1,9 mg/kg a cada 3 semanas	1,9 mg/kg a cada 8 semanas
Redução de dose nível 2	N/A	1,4 mg/kg a cada 8 semanas

N/A = Não aplicável.

^a Intervalos de administração prolongados foram observados durante os estudos clínicos (consulte a seção Resultados de Eficácia, Tabelas 2 e 4).

Tabela 9. Diretrizes de modificação de dose para reações adversas relacionadas ao BLNREP®

Reação Adversa	Gravidade ^a	Modificações de dose recomendadas
Reações adversas oculares (consulte Advertências e Precauções) ^b	Leve (Grau 1) Achado(s) do exame da córnea: Ceratopatia puntiforme superficial leve com piora em relação ao período basal, com ou sem sintomas. Alteração na BCVA:	Continuar o tratamento com a dose atual.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

Reação Adversa	Gravidade ^a	Modificações de dose recomendadas
	Declínio de 1 linha em relação ao período basal na Acuidade Visual Equivalente de Snellen.	
	Moderada (Grau 2) Achado(s) do exame da córnea: Ceratopatia puntiforme superficial moderada, depósitos irregulares semelhantes a microcistos, opacidade subepitelial periférica ou uma nova opacidade estromal periférica. Alteração na BCVA: Declínio de 2 ou 3 linhas desde o período basal (e Acuidade Visual Equivalente de Snellen não pior que 20/200). Ou Grave (Grau 3) Achado(s) do exame da córnea: Ceratopatia puntiforme superficial grave, depósitos difusos semelhantes a microcistos envolvendo a córnea central, opacidade subepitelial central ou uma nova opacidade do estroma central. Alteração na BCVA: Declínio de mais de 3 linhas desde o período basal (e Acuidade Visual Equivalente de Snellen não pior que 20/200).	Suspender o tratamento até a melhora dos achados do exame da córnea e da BCVA para gravidade leve ou melhor. Retomar o tratamento com o nível de dose reduzida 1, conforme a Tabela 8. ^c
	Defeito Epitelial da Córnea ou Alteração da BCVA pior que 20/200 (Grau 4) Achado(s) do exame da córnea: Defeito epitelial da córnea^d Alteração na BCVA Declínio para Acuidade Visual Equivalente de Snellen para pior que 20/200.	Suspender até a melhora dos achados do exame da córnea e da BCVA para gravidade leve ou melhor. Retomar o tratamento com o nível de dose reduzida 1 para BVD e nível de dose reduzida 2 para BPD, conforme a Tabela 8, se aplicável. Em caso de piora dos sintomas que não respondem ao tratamento adequado, considere a descontinuação permanente.
Trombocitopenia ^c (consulte Advertências e Precauções)	Grau 3	Sem sangramento: - Para pacientes em uso de 2,5 mg/kg, reduza o BLNREP® para 1,9 mg/kg. Para pacientes recebendo 1,9 mg/kg ou menos, continuar com a mesma dose.^c Com sangramento: - Suspender o BLNREP® até a melhora para Grau 2 ou melhor. Para pacientes que estavam recebendo 2,5 mg/kg, retomar o BLNREP® a 1,9 mg/kg. Para pacientes recebendo 1,9 mg/kg ou menos, retomar a mesma dose. Considerar tratamento de suporte adicional (por exemplo, transfusão), conforme indicado clinicamente e de acordo com a prática local.
	Grau 4	Suspender a dose e considerar a possibilidade de retomar o tratamento se a recuperação for de Grau 3 ou melhor, e somente se não houver sangramento ativo no momento da retomada do tratamento. Para pacientes que estavam recebendo 2,5 mg/kg, retomar o BLNREP® a 1,9 mg/kg. Para pacientes recebendo 1,9 mg/kg ou menos, retomar a mesma dose.
Reações relacionadas à infusão (consulte Advertências e Precauções)	Grau 2	Interromper a infusão e fornecer tratamento de suporte. Quando os sintomas passarem para Grau 1 ou melhor, retomar com uma taxa de infusão reduzida em pelo menos 50% e deve considerar pré-medicação.
	Grau 3	Interromper a infusão e fornecer tratamento de suporte.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

Reação Adversa	Gravidade ^a	Modificações de dose recomendadas
		Quando os sintomas passarem para Grau 1 ou melhor, retomar a administração da dose com as devidas precauções, conforme a prática local (ex. pré-medicação e/ou com uma taxa de infusão mais lenta, estendida para 2 a 4 horas). Qualquer infusão futura requer ajuste conforme prática local (ex. pré-medicação ou taxa de infusão mais lenta).
	Grau 4	Descontinuar permanentemente BLNREP® . Em caso de reação anafilática ou reação de infusão de risco à vida, interromper permanentemente a infusão e instituir o atendimento de emergência adequado.
Pneumonite (consulte Advertências e Precauções)	Grau ≥3	Descontinuar permanentemente BLNREP® .
Outras reações adversas (consulte Reações Adversas)	Grau 3	Suspender o BLNREP® até a melhora para Grau 1 ou melhor. Para pacientes que estavam recebendo 2,5 mg/kg, retomar o BLNREP® a 1,9 mg/kg. Para pacientes recebendo 1,9 mg/kg ou menos, retomar a mesma dose.
	Grau 4	Considerar a descontinuação permanente do BLNREP® . Se o tratamento continuar, suspender BLNREP® até a melhora para Grau 1 ou melhor. Para pacientes que estavam recebendo 2,5 mg/kg, retomar BLNREP® a 1,9 mg/kg. Para pacientes recebendo 1,9 mg/kg ou menos, retomar a mesma dose.

BCVA = melhor acuidade visual corrigida; BPd= belantamabe mafodotina com pomalidomida e dexametasona; BVd= belantamabe mafodotina com bortezomibe e dexametasona.

^a As reações adversas não oculares foram classificadas de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute

^b A gravidade da reação adversa ocular é definida pelo olho mais gravemente afetado, pois ambos os olhos podem não ser afetados no mesmo grau.

^c Se a toxicidade for identificada antes da administração do Ciclo 2 para **BLNREP®** com pomalidomida e dexametasona, dose de 1,9 mg/kg a cada 4 semanas.

^d Um defeito na córnea pode levar a úlceras na córnea. Elas devem ser tratadas prontamente e conforme indicação clínica por um oftalmologista.

^e Se a trombocitopenia for considerada relacionada à doença, não for acompanhada de sangramento e se recuperar com transfusão para $>25 \times 10^9/L$, pode se considerar a continuação do tratamento na dose atual.

^f Para **BLNREP®** com bortezomibe e dexametasona, pode se considerar a reversão para a dose anterior, se apropriado, quando a trombocitopenia se recuperar para Grau 2 ou melhor.

Crianças

A segurança e a eficácia do **BLNREP®** não foram estabelecidas em crianças com menos de 18 anos de idade.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos de idade (consulte Características Farmacológicas).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal incluindo doença renal em estágio terminal (DRET) (eGFR $<15\text{mL/min}$) com ou sem diálise (Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total maior que ULN a $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ e qualquer aspartato transaminase [AST] ou bilirrubina total $\leq \text{ULN}$ com $\text{AST} > \text{ULN}$). Há dados limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada e não há dados suficientes em pacientes com comprometimento hepático grave para apoiar uma recomendação de dose (Características Farmacológicas).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, o concentrado reconstituído e a solução diluída para infusão não devem ser misturados com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em combinação com bortezomibe e dexametasona



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

A segurança de BLNREP foi avaliada em 242 pacientes que receberam BLNREP® em combinação com bortezumibe e dexametasona (BVd) no DREAMM-7. O regime de administração foi de 2,5 mg/kg uma vez a cada 3 semanas, com modificação individual da dose para eventos adversos, conforme necessário (consulte os itens 8 Posologia e 3 Propriedades Farmacodinâmicas). Reações adversas que levaram à descontinuação permanente de qualquer componente da terapia ocorreram em 31% dos pacientes e em 9% dos pacientes foram causadas por eventos oculares, incluindo reações adversas oculares, alterações da acuidade visual ou achados de exames da córnea. Reações adversas que levaram a atrasos na dose de qualquer componente da terapia ocorreram em 94% dos pacientes e em 78% dos pacientes foram causadas por eventos oculares. Reações adversas que levaram à redução da dose de qualquer componente da terapia ocorreram em 75% dos pacientes e em 44% dos pacientes foram causadas por eventos oculares.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) em BVd incluíram redução da acuidade visual (89%), trombocitopenia (87%), achados de exame da córnea (86%), visão turva (66%), olho seco (51%), fotofobia (47%), sensação de corpo estranho nos olhos (44%), irritação ocular (43%), dor ocular (32%), diarreia (32%) e infecção do trato respiratório superior (20%).

Reações adversas graves de BVd ocorreram em 50% dos pacientes. Reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram pneumonia (11%), pirexia (5%), trombocitopenia (5%) e anemia (2%). Reações adversas fatais ocorreram em 10% dos pacientes, sendo a mais comum a pneumonia (3%).

Em combinação com pomalidomida e dexametasona

A segurança de BLNREP foi avaliada em 150 pacientes que receberam BLNREP® em combinação com pomalidomida e dexametasona (BPd) no DREAMM-8. O regime de administração foi de 2,5 mg/kg uma vez, seguido de 1,9 mg/kg a cada 4 semanas, com modificação individual da dose para eventos adversos, conforme necessário (consulte os itens 8 Posologia e 3 Propriedades Farmacodinâmicas). As reações adversas que levaram à descontinuação permanente de qualquer componente da terapia ocorreram em 15% dos pacientes e em 9% dos pacientes foram causadas por eventos oculares, incluindo reações adversas oculares, alterações da acuidade visual ou achados de exames da córnea. Reações adversas que levaram a atrasos na dose de qualquer componente da terapia ocorreram em 91% dos pacientes e em 83% dos pacientes foram causadas por eventos oculares. Reações adversas que levaram à redução da dose de qualquer componente da terapia devido a reações adversas ocorreram em 61% dos pacientes e em 59% dos pacientes foram causadas por eventos oculares.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) em BPd incluíram redução da acuidade visual (91%), achados do exame da córnea (87%), visão turva (79%), neutropenia (63%), sensação de corpo estranho nos olhos (61%), olho seco (61%), trombocitopenia (55%), irritação ocular (50%), fotofobia (44%), dor ocular (33%), fadiga (27%), infecção do trato respiratório superior (27%), pneumonia (24%), anemia (23%) e diarreia (23%).

As reações adversas graves de BPd ocorreram em 63% dos pacientes. Reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram pneumonia (18%) e neutropenia (6%). Reações adversas fatais ocorreram em 11% dos pacientes, sendo a mais comum a pneumonia (1%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas nos estudos clínicos com BLNREP em combinação com bortezumibe e dexametasona ou pomalidomida e dexametasona, e em cenários pós-comercialização, estão listadas nas Tabelas 10 e 11 por classe de sistema de órgãos e por frequência. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$

Tabela 10: Resumo das reações adversas com BLNREP em combinação com bortezumibe e dexametasona

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Reações adversas ^a	Frequência	Incidência	
			Todos os Graus (%)	Grau 3+4 (%)
Distúrbios Oculares	Acuidade visual reduzida ^b	Muito comum	89	57
	Achados do exame da córnea ^b		86	72
	Visão turva		66	22
	Olho seco		51	7
	Fotofobia		47	2
	Sensação de corpo estranho nos olhos		44	3
	Irritação ocular		43	5
	Dor ocular		32	<1
	Comprometimento visual		11	5



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLENREP®

	Aumento do lacrimejamento	Comum	9	<1
	Diplopia		5	0
	Prurido ocular		2	0
	Desconforto ocular		1	0
	Úlcera da córnea ^c	Incomum	<1	<1
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático	Trombocitopenia ^d	Muito comum	87	73
	Anemia		19	8
	Neutropenia ^d		17	14
	Linfopenia ^d		12	8
	Leucopenia ^d		10	5
Distúrbios Gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	32	4
	Náusea		16	<1
	Vômito	Comum	6	<1
Distúrbios Hepatobiliares	Distúrbio vascular porto-sinusoidal ^e	Incomum	<1	<1
Infecções e Infestações	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum	20	0
	Pneumonia		18	9
	Reativação da hepatite B	Incomum	<1	<1
Distúrbios gerais e Condições do Local de Administração	Pirexia	Muito comum	19	<1
	Fadiga		19	4
Investigacional	Aumento da alanina aminotransferase	Muito comum	19	6
	Aumento da aspartato aminotransferase		15	1
	Aumento da gama glutamiltransferase		15	9
	Aumento da creatinina fosfoquinase	Comum	5	2
Distúrbios Renais e Urinários	Albuminúria ^d	Comum	5	<1
Lesões, envenenamento e complicações do processo	Reações relacionadas à infusão ^f	Comum	2	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Pneumonite	Desconhecido	-	-

^a As reações adversas, exceto os achados do exame oftalmológico, foram classificadas de acordo com CTCAE v5.0.

^b Com base nos achados do exame oftalmológico, que inclui ceratopatia.

^c Inclui ceratite infecciosa e ceratite ulcerativa.

^d O termo agrupado inclui outros termos relacionados.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

^e Os sinais ou sintomas podem incluir testes de função hepática anormais, hipertensão portal, varizes e ascite.

^f Inclui eventos determinados como relacionados à infusão. As reações à infusão podem incluir, entre outras, pirexia, calafrios, diarreia, náusea, astenia, hipertensão, letargia e taquicardia.

Tabela 11. Resumo das reações adversas com BLNREP em combinação com pomalidomida e dexametasona

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Reações adversas ^a	Frequência	Incidência	
			Todos os Graus (%)	Grau 3+4 (%)
Distúrbios Oculares	Acuidade visual reduzida ^b	Muito comum	91	60
	Achados do exame da córnea ^b		87	62
	Visão turva		79	17
	Olho seco		61	8
	Sensação de corpo estranho nos olhos		61	6
	Irritação ocular		50	4
	Fotofobia		44	3
	Dor ocular		33	2
	Comprometimento visual		15	10
	Aumento do lacrimejamento	Comum	6	<1
	Diplopia		5	<1
	Prurido ocular		3	<1
	Úlcera da córnea ^c		2	<1
	Desconforto ocular		1	0
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático	Neutropenia ^d	Muito comum	63	57
	Trombocitopenia ^d		55	38
	Anemia		23	10
	Leucopenia ^d	Comum	9	5
	Linfopenia ^d		8	5
Infecções e Infestações	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum	27	1
	Pneumonia		24	16
	Reativação da hepatite B ^e	Incomum	-	-
Distúrbios gerais e Condições do Local de Administração	Fadiga	Muito comum	27	6
	Pirexia		19	< 1
Distúrbios Gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	23	1
	Náusea		12	< 1
	Vômito	Comum	5	0
Distúrbios Hepatobiliares	Distúrbio vascular porto-sinusoidal ^f	Incomum	<1	<1
Investigacional	Aumento de alanina aminotransferase	Muito comum	15	1
	Aumento da aspartato aminotransferase		10	3
	Aumento da gama glutamiltransferase	Comum	7	1
Lesões, envenenamento e complicações do processo	Reações relacionadas à infusão ^g	Comum	7	1



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLENREP®

Distúrbios Renais e Urinários	Albuminúria	Comum	3	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Pneumonite	Incomum	<1	<1

BCVA = melhor acuidade visual corrigida.

^a As reações adversas, exceto os achados do exame oftalmológico, foram classificadas de acordo com CTCAE v5.0.

^b Com base nos achados do exame oftalmológico, que inclui ceratopatia.

^c Inclui ceratite infecciosa e ceratite ulcerativa.

^d O termo agrupado inclui outros termos relacionados.

^e Não observado no DREAMM-8 até a data de corte de 29 de janeiro de 2024; frequência classificada como “incomum” com base na avaliação clínica geral.

^f Os sinais ou sintomas podem incluir testes de função hepática anormais, hipertensão portal, varizes e ascite.

^g Inclui eventos determinados como relacionados à infusão. As reações à infusão podem incluir, entre outras, pirexia, calafrios, diarreia, náusea, astenia, hipertensão, letargia e taquicardia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas oculares

DREAMM-7: combinação com bortezomibe e dexametasona:

No estudo DREAMM-7 (combinação com bortezomibe e dexametasona), as reações adversas mais comuns (> 25%) incluíram redução da acuidade visual (89%, 57% Grau 3 e 4) e achados do exame da córnea (86%, 72% Grau 3 e 4) com base nos achados do exame oftalmológico, visão turva (66%, 22% Grau 3 e 4), olho seco (51%, 7% Grau 3 e 4), fotofobia (47%, 2% Grau 3 e 4), sensação de corpo estranho nos olhos (44%, 3% Grau 3 e 4), irritação ocular (43%, 5% Grau 3 e 4) e dor ocular (32%, < 1% Grau 3 e 4).

Os achados do exame da córnea (ceratopatias como ceratopatia pontilhada superficial e depósitos semelhantes a microcistos) foram relatados com base nos achados do exame oftalmológico como Grau 1 em 4% dos pacientes, Grau 2 em 10% dos pacientes, Grau 3 em 54% dos pacientes e Grau 4 em 19% dos pacientes. Casos de úlcera da córnea (ceratite ulcerativa e infecciosa) foram relatados com uma incidência de < 1% (n = 2).

No DREAMM-7, 86% (209/242) dos pacientes relataram pelo menos um achado no exame da córnea ou evento relacionado à BCVA (Grau ≥ 2) no braço BVd. Dos pacientes que apresentaram um evento, 91% (190/209) continuaram o tratamento no início ou após o primeiro evento e receberam uma mediana de 8 doses adicionais (intervalo: 1 a 52).

A Tabela 12 inclui um resumo das reações adversas oculares, redução bilateral na BCVA em pacientes com período basal normal (acuidade visual equivalente de Snellen de 20/25 ou melhor em pelo menos um olho) e achados de exame da córnea no DREAMM-7.

Tabela 12: Primeiros eventos oculares, duração mediana e resolução no DREAMM-7

	Reações adversas oculares	Redução bilateral na BCVA		Achados do exame da córnea (eventos ≥ Grau 2)
		20/50 ou pior para os pacientes	20/200 ou pior para os pacientes	
Número de pacientes com evento (%)	191 (79)	82 (34)	5 (2)	198 (82)
Tempo mediano até o primeiro início (dias)	41	73.5	105	44
Melhora do primeiro evento ^a , n (%)	NA	80 (98)	5 (100)	NA
Resolução do primeiro evento, n (%)	84 (44) ^b	77 (94) ^c	4 (80) ^c	172 (87) ^d
Tempo mediano até resolução do primeiro evento (dias)	52	64	86,5	95.5
Primeiro evento em andamento, n (%)	107 (56)	5 (6)	1 (20)	26 (13)
Tratamento em andamento, n (%)	39 (20)	-	-	3 (2)
Tratamento descontinuado e acompanhamento em andamento, n (%)	42 (22)	1 (1)	-	4 (2)
Tratamento descontinuado e acompanhamento encerrado, n (%)	26 (14)	4 (5)	1 (20)	19 (10)

BCVA = melhor acuidade visual corrigida; NA = não aplicável.

^a A melhora foi definida como não mais 20/50 ou pior ou 20/200 ou pior em pelo menos um olho.

^b A resolução das reações adversas oculares foi definida como o tempo até a ausência de quaisquer reações adversas oculares.

^c A resolução da acuidade visual foi definida como o tempo necessário para atingir 20/25 ou melhor em pelo menos um olho.

^d A resolução dos achados do exame da córnea foi definida como tempo até Grau 1 ou melhor com base nos achados do exame oftalmológico.

DREAMM-8: Combinação com pomalidomida e dexametasona:

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLENREP®

No estudo DREAMM-8 (combinação com pomalidomida e dexametasona), as reações adversas mais comuns (> 25%) incluíram redução da acuidade visual (91%, 60% Grau 3 e 4) e achados do exame da córnea com base nos achados do exame oftalmológico (87%, 62% Grau 3 e 4), visão turva (79%, 17% Grau 3 e 4), olho seco (61%, 8% Grau 3 e 4), sensação de corpo estranho nos olhos (61%, 6% Grau 3 e 4), irritação ocular (50%, 4% Grau 3 e 4), fotofobia (44%, 3% Grau 3 e 4) e dor ocular (33%, 2% Grau 3 e 4).

Os achados do exame da córnea (ceratopatias, como ceratopatia pontilhada superficial e depósitos semelhantes a microcistos) foram relatados com base nos achados do exame oftalmológico como Grau 1 em 7% dos pacientes, Grau 2 em 18%, Grau 3 em 56% e Grau 4 em 6%. Casos de úlcera da córnea (ceratite ulcerativa) foram relatados com uma incidência de 2% (n = 3).

No DREAMM-8, 87% (131/150) dos pacientes relataram pelo menos um achado no exame da córnea ou evento relacionado à BCVA (Grau ≥ 2) no braço BPd. Dos pacientes que apresentaram um evento, 92% (120/131) continuaram o tratamento no início ou após o primeiro evento e receberam uma mediana de 5 doses adicionais (intervalo: 1 a 21).

A Tabela 13 inclui um resumo das reações adversas oculares, redução bilateral na BCVA em pacientes com acuidade visual basal normal (acuidade visual equivalente de Snellen 20/25 ou melhor em pelo menos um olho) e achados de exames da córnea no DREAMM-8.

Tabela 13: Primeiros eventos oculares, duração mediana e resolução no DREAMM-8

	Reações adversas oculares	Redução bilateral na BCVA		Achados do exame da córnea (eventos ≥ Grau 2)
		20/50 ou pior para os pacientes	20/200 ou pior para os pacientes	
Número de pacientes com evento (%)	133 (89)	51 (34)	2 (1)	120 (80)
Tempo mediano até o primeiro início (dias)	29	112	NA ^a	46.5
Melhora do primeiro evento ^b , n (%)	NA	47 (92)	2 (100)	NA
Resolução do primeiro evento, n (%)	105 (79) ^c	43 (84) ^d	1 (50) ^d	108 (90) ^e
Tempo mediano até resolução do primeiro evento (dias)	120.5	57	NA	92
Primeiro evento em andamento, n (%)	28 (21)	8 (16)	1 (50)	12 (10)
Tratamento em andamento, n (%)	8 (6)	3 (6)	–	1 (<1)
Tratamento descontinuado e acompanhamento em andamento, n (%)	7 (5)	1 (2)	–	4 (3)
Tratamento descontinuado e acompanhamento encerrado, n (%)	13 (10)	4 (8)	1 (50)	7 (6)

BCVA = melhor acuidade visual corrigida; NA = não aplicável.

^a Em pacientes com 20/200 ou pior, dois pacientes foram relatados. O primeiro início ocorreu em 29 e 673 dias. Ambos os eventos melhoraram para melhor do que 20/200 bilateral no corte de dados, dos quais 1 evento foi resolvido após 57 dias.

^b A melhora foi definida como não mais 20/50 ou pior ou 20/200 ou pior em pelo menos um olho.

^c A resolução das reações adversas oculares foi definida como o tempo até a ausência de quaisquer reações adversas oculares.

^d A resolução da acuidade visual foi definida como o tempo necessário para atingir 20/25 ou melhor em pelo menos um olho.

^e A resolução dos achados do exame da córnea foi definida como tempo até Grau 1 ou melhor com base nos achados do exame oftalmológico.

Reações relacionadas à infusão

No DREAMM-7 (combinação com bortezomibe e dexametasona), a incidência de IRR foi de 2% (n = 5). Todas as IRRs foram relatadas como Grau 1 (< 1%) e Grau 2 (1%) máximos.

No DREAMM-8 (combinação com pomalidomida e dexametasona), a incidência de IRR foi de 7% (n = 11). A maioria das IRRs foi relatada como Grau 1 (1%) e Grau 2 (5%) máximos, enquanto 1% apresentou IRRs Grau 3. Um paciente descontinuou o tratamento devido à IRR.

Trombocitopenia

No DREAMM-7 (combinação com bortezomibe e dexametasona), eventos trombocitopênicos (trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas) ocorreram em 87% dos pacientes (n = 211). Eventos trombocitopênicos Grau 2 ocorreram em 10% dos pacientes, Grau 3 em 26% e Grau 4 em 47%. O sangramento clinicamente significativo (≥ Grau 2) ocorreu em 7% dos pacientes com níveis plaquetários baixos concomitantes (Graus 3 a 4).

No DREAMM-8 (combinação com pomalidomida e dexametasona), eventos trombocitopênicos (trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas) ocorreram em 55% dos pacientes (n = 82). Eventos trombocitopênicos Grau 2 ocorreram em 11% dos pacientes, Grau 3 em 26% e Grau 4 em 12%. O sangramento clinicamente significativo (≥ Grau 2) ocorreu em 3% dos pacientes com níveis baixos de plaquetas concomitantes (Graus 3 a 4).

Infecções

No DREAMM-7 (combinação com bortezomibe e dexametasona), a pneumonia foi relatada em 18% dos pacientes (n = 44), com 12% relatados como ≥ Grau 3. Sete pacientes apresentaram um evento de pneumonia com resultado fatal.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

BLNREP®

No DREAMM-8 (combinação com pomalidomida e dexametasona), a pneumonia foi relatada em 24% dos pacientes (n = 36), com 17% relatados como $\geq$ Grau 3. Dois pacientes apresentaram um evento de pneumonia com resultado fatal.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

Não houve experiência de sobredosagem com **BLNREP®** em estudos clínicos.

Tratamento

Não há antídoto específico conhecido para sobredosagem com **BLNREP®**. Em caso de sobredosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento de suporte apropriado deve ser instituído imediatamente.

O tratamento adicional deve ser feito conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0369

Produzido por: **GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A**
Strada Provinciale Asolana, 90,
San Polo di Torriale, Parma 43056, Itália

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

OU

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO
USO SOB PRESCRIÇÃO**



L2306_BLENREP_po liof_sol_inf_GDS08

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
06/10/2025	1329234/25-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2024	1645845/24-1	12337 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - ANTICORPOS MONOCLONAIIS	06/10/2025	Todos – bula aprovada no registro	VP e VPS	70 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS 100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS
06/10/2025	1329288/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	70 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS 100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS
28/11/2025	1541780/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR	VPS e VP	70 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS 100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS
03/06/2026	0545507/26-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	70 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS 100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS
01/09/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	70 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS 100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FR VD TRANS