

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Blenrep 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Blenrep 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Belantamab mafodotina é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC, *antibody-drug conjugate*) que contém belantamab, um anticorpo monoclonal IgG1k humanizado afucosilado específico para antígeno de maturação de células B (BCMA, *B-cell maturation antigen*), produzido utilizando tecnologia de DNA recombinante numa linhagem celular de mamífero (ovário de hamster Chinês), que é conjugado com maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF).

Blenrep 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém 70 mg de belantamab mafodotina.

Após reconstituição com 1,4 ml de água para preparações injetáveis, cada ml de solução contém 50 mg de belantamab mafodotina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de solução reconstituída contém 0,28 mg de polissorbato 80 por 1,4 ml de solução extraível.

Blenrep 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém 100 mg de belantamab mafodotina.

Após reconstituição com 2 ml de água para preparações injetáveis, cada ml de solução contém 50 mg de belantamab mafodotina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de solução reconstituída contém 0,4 mg de polissorbato 80 por 2 ml de solução extraível.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó liofilizado branco a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Blenrep é indicado em adultos para o tratamento de mieloma múltiplo recidivante ou refratário:

- em associação com bortezomib e dexametasona em doentes que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia; e
- em associação com pomalidomida e dexametasona em doentes que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia incluindo lenalidomida.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Blenrep é iniciado e monitorizado por médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo.

Cuidados de suporte recomendados

Os doentes devem ter um exame oftalmológico (incluindo exame de acuidade visual e com lâmpada de fenda) realizado por um profissional de saúde ocular antes de cada uma das primeiras 4 doses do tratamento com Blenrep, e, posteriormente, conforme indicado clinicamente (ver secção 4.4).

Posologia

A administração de Blenrep deve ser continuada de acordo com o esquema recomendado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Blenrep é administrado em associação com outros tratamentos (ver Tabela 1). Para outros medicamentos que são administrados com Blenrep, ver secção 5.1 e o respetivo Resumo das Características do Medicamento em vigor.

Tabela 1: Esquema posológico inicial recomendado para Blenrep em associação com outras terapêuticas

Regime de associação	Esquema posológico inicial recomendado
Com bortezomib e dexametasona (BVd) ^a (Duração do ciclo = 3 semanas)	2,5 mg/kg administrados uma vez a cada 3 semanas
Com pomalidomida e dexametasona (BPd) (Duração do ciclo = 4 semanas)	Ciclo 1: 2,5 mg/kg administrados uma vez Ciclo 2 em diante: 1,9 mg/kg administrados uma vez a cada 4 semanas

^a Bortezomib e dexametasona são administrados durante os primeiros 8 ciclos.

Se uma dose planeada de Blenrep for omitida devido a razões que não sejam reações adversas, é recomendado que Blenrep seja retomado com o início do próximo ciclo de tratamento planeado.

Se uma dose planeada de Blenrep for omitida devido a reações adversas, é recomendado que Blenrep seja retomado com o início do próximo ciclo de tratamento planeado após recuperação das reações adversas (ver Tabela 3).

Alterações de dose

Alterações de dose são necessárias em quase todos os doentes para controlar a segurança e tolerabilidade. Os níveis de redução da dose de Blenrep são disponibilizados na Tabela 2. As alterações recomendadas para o controlo das reações adversas são disponibilizadas na Tabela 3.

Tabela 2: Esquema de redução da dose de Blenrep

	Associação com bortezomib e dexametasona	Associação com pomalidomida e dexametasona
Esquema posológico inicial recomendado	2,5 mg/kg a cada 3 semanas	2,5 mg/kg uma vez no ciclo 1, depois 1,9 mg/kg a cada 4 semanas com início no ciclo 2
Nível 1 de redução da dose	1,9 mg/kg a cada 3 semanas	1,9 mg/kg a cada 8 semanas
Nível 2 de redução da dose	NA ^a	1,4 mg/kg a cada 8 semanas

NA = Não aplicável.

^a Não existe nível 2 de redução da dose.

Reações adversas oculares

Os acontecimentos oculares foram classificados com base nos achados do exame oftalmológico, que incluem a combinação dos achados do exame da córnea e da melhor acuidade visual corrigida (BCVA, *best corrected visual acuity*). Os achados do exame oftalmológico do doente devem ser revistos pelo médico responsável antes de determinar a dose de Blenrep.

Os achados do exame da córnea podem ou não ser acompanhados de alterações na BCVA. A gravidade da reação adversa ocular é definida pelo olho mais gravemente afetado, pois ambos os olhos podem não ser afetados no mesmo grau. É importante que os médicos considerem não apenas os achados do exame da córnea, mas também as alterações na acuidade visual e os sintomas comunicados, ao avaliarem atrasos e reduções de dose.

Não se deve voltar a aumentar a dose após uma redução de dose feita devido a reações adversas oculares. Um novo aumento da dose por motivo de reações adversas não oculares deve basear-se no julgamento clínico, se aplicável.

Tabela 3: Alterações de dose recomendadas para reações adversas

Reação adversa	Gravidade^a	Alterações de dose recomendadas
Reações adversas oculares ^b (ver secção 4.4)	Ligeiras (Grau 1) <i>Achados(s) do exame da córnea</i> Queratopatia punctata superficial ligeira com agravamento desde a linha de base, com ou sem sintomas. <i>Alteração na BCVA</i> Redução de 1 linha na acuidade visual equivalente de <i>Snellen</i> em relação ao valor basal	O tratamento deve ser continuado com a dose atual.

Reação adversa	Gravidade ^a	Alterações de dose recomendadas
	Moderada (Grau 2) <i>Achados(s) do exame da córnea</i> Queratopatia punctata superficial moderada, depósitos irregulares tipo microquistos, névoa subepitelial periférica ou uma nova opacidade do estroma periférica. <i>Alteração na BCVA</i> Redução de 2 ou 3 linhas em relação ao valor basal (e acuidade visual equivalente de <i>snellen</i> não pior do que 20/200). Ou Grave (Grau 3) <i>Achado(s) do exame da córnea</i> Queratopatia punctata superficial grave, depósitos difusos tipo microquistos envolvendo a córnea central, névoa subepitelial central ou uma nova opacidade do estroma central. <i>Alteração na BCVA</i> Redução de mais do que 3 linhas em relação ao valor basal (e acuidade visual equivalente de <i>snellen</i> não pior do que 20/200).	Suspender o tratamento até melhoria dos achados do exame da córnea e BCVA para gravidade ligeira ou melhor. Retomar o tratamento no nível 1 de redução da dose de acordo com a Tabela 2. Se for identificada toxicidade antes do ciclo 2 para o BPd, reduzir a dose de Blenrep para 1,9 mg/kg a cada 4 semanas para o ciclo 2 e em todos os ciclos subsequentes.
	Defeito do Epitélio Corneano, como Úlceras da Córnea ou Alteração da BCVA pior do que 20/200 (Grau 4) <i>Achados(s) do exame da córnea</i>	Suspender até melhoria dos achados do exame da córnea e BCVA para gravidade ligeira ou melhor. Retomar o tratamento no nível 1 de redução da dose para o BVd e nível 2 de redução da dose para o BPd de acordo com a Tabela 2, se aplicável. Para agravamento dos sintomas que não respondem a um controlo adequado, considerar a descontinuação permanente.

Reação adversa	Gravidade ^a	Alterações de dose recomendadas
	Defeito do epitélio corneano, como úlceras da córnea.^b <i>Alteração na BCVA</i> Redução na acuidade visual equivalente de <i>snellen</i> para pior do que 20/200.	
Trombocitopenia ^c (ver secção 4.4)	Grau 3	Sem hemorragia: - Para doentes com 2,5 mg/kg, reduzir Blenrep para 1,9 mg/kg. Para o BVd, poderá considerar-se reverter para a dose anterior, se adequado assim que a trombocitopenia recuperar para Grau 2 ou melhor. - Para doentes com 1,9 mg/kg ou menos, continuar com a mesma dose. Com hemorragia: - Suspender Blenrep até melhoria para Grau 2 ou melhor. Para doentes anteriormente com 2,5 mg/kg, recomeçar Blenrep com 1,9 mg/kg. Para doentes com 1,9 mg/kg ou menos, recomeçar com a mesma dose. Considerar tratamento de suporte adicional (por ex., transfusão), conforme clinicamente indicado e de acordo com as práticas locais.
	Grau 4	Suspender a dose. Considerar recomeçar se recuperar para Grau 3 ou melhor, e apenas se não existir nenhuma hemorragia ativa aquando do reinício do tratamento. Para doentes anteriormente com 2,5 mg/kg, recomeçar Blenrep com 1,9 mg/kg. Para doentes com 1,9 mg/kg ou menos, recomeçar com a mesma dose.
Reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4)	Grau 2	Interromper a perfusão e proporcionar tratamento de suporte. Assim que os sintomas melhoraram para Grau 1 ou melhor, recomeçar com uma taxa de perfusão inferior em pelo menos 50% e considerar pré-medicação.
	Grau 3	Interromper a perfusão e proporcionar tratamento de suporte. Uma vez resolvido, retomar a dosagem com uma taxa de perfusão mais lenta. Para perfusões futuras, considerar pré-medicação.
	Grau 4	Descontinuar de forma permanente Blenrep. Em caso de reação anafilática ou reação potencialmente fatal à perfusão, descontinuar permanentemente a perfusão e instituir cuidados de emergência apropriados.
Pneumonite (ver secção 4.8)	Grau ≥ 3	Descontinuar de forma permanente Blenrep.

Reação adversa	Gravidade ^a	Alterações de dose recomendadas
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3	Suspender Blenrep até melhoria para Grau 1 ou melhor. Para doentes anteriormente com 2,5 mg/kg, recomeçar o Blenrep com 1,9 mg/kg. Para doentes com 1,9 mg/kg ou menos, recomeçar com a mesma dose.
	Grau 4	Considerar a descontinuação permanente de Blenrep. Se continuar o tratamento, suspender o Blenrep até melhoria para Grau 1 ou melhor. Para doentes anteriormente com 2,5 mg/kg, recomeçar o Blenrep com 1,9 mg/kg. Para doentes com 1,9 mg/kg ou menos, recomeçar com a mesma dose.

BCVA = melhor acuidade visual corrigida; BPd = Blenrep com pomalidomida e dexametasona; BVd = Blenrep com bortezomib e dexametasona.

^a As reações adversas não oculares foram classificadas de acordo com a *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

^b Um defeito da córnea pode levar a úlceras da córnea. Estas devem ser controladas imediatamente e conforme clinicamente indicado por um profissional de saúde ocular. Úlcera da córnea, por definição, significa um defeito do epitélio com infiltração do estroma subjacente.

^c Se a trombocitopenia for considerada relacionada com a doença, não for acompanhada de hemorragia e recuperar com transfusão para $>25 \times 10^9/l$ de plaquetas, poderá ser considerada a continuação do tratamento na dose atual.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado ajuste de dose para doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secções 4.8 e 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro (eGFR 60-89 ml/min), moderado (eGFR 30-59 ml/min), grave (eGFR < 30 ml/min que não necessita de diálise), ou doença renal em fase terminal (eGFR < 15 ml/min que necessita de diálise) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total maior que o limite superior do normal [ULN] até $\leq 1,5 \times$ ULN e qualquer aspartato transaminase [AST] ou bilirrubina total $\leq$ ULN com AST $>$ ULN). Existem dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total maior que $1,5 \times$ ULN até $\leq 3,0 \times$ ULN e qualquer nível de AST), ou em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total maior que $> 3,0 \times$ ULN e qualquer nível de AST) para apoiar a recomendação de dose; Blenrep apenas deve ser utilizado nestes doentes se os potenciais benefícios superem quaisquer potenciais riscos (ver secção 5.2).

Peso corporal

Blenrep é doseado com base no peso corporal real na linha de base, e foi estudado em doentes com peso corporal entre 37 e 170 kg (ver secção 5.2). Para alterações no peso corporal $>10\%$ durante o tratamento, recalcular a dose com base no peso corporal real no momento da dosagem.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Blenrep na população pediátrica para o tratamento do mieloma múltiplo recidivante ou refratário.

Modo de administração

Blenrep é para administração apenas por perfusão intravenosa e é administrado por meio de uma bomba de perfusão intravenosa utilizando um conjunto de perfusão feito de cloreto de polivinilo ou poliolefina durante aproximadamente 30 minutos. Em caso de uma reação relacionada com a perfusão (IRR), o tempo de administração pode ser prolongado para além dos 30 minutos, desde que o tempo total de utilização, incluindo a preparação e a administração da dose, não exceda a duração permitida de 6 horas.

Blenrep não pode ser administrado por injeção intravenosa ou em bólus.

Blenrep tem de ser diluído antes da administração.

Não é necessária a filtração da solução diluída. Contudo, se a solução diluída for filtrada, recomenda-se a utilização de um filtro à base de polietersulfona (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm.

Para instruções acerca da diluição, precauções antes da manipulação ou administração do medicamento, manuseamento e eliminação dos frascos para injetáveis, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas oculares

Foram notificadas reações adversas oculares (por ex., visão turva, olho seco, irritação ocular e fotofobia) com a utilização de Blenrep. Os achados do exame da córnea mais frequentemente notificados incluem queratopatia punctata superficial, alterações do epitélio do tipo microquisto e névoa, com ou sem alterações na acuidade visual ou sintomas. Alterações clinicamente relevantes na acuidade visual podem estar associadas a dificuldade temporária na condução ou utilização de máquinas (ver secções 4.7 e 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a evitar temporariamente atividades como conduzir ou operar máquinas se ocorrerem sintomas visuais (ver secção 4.7) e a notificar imediatamente quaisquer alterações na visão. Recomenda-se uma monitorização oftalmológica regular.

Os médicos devem também incentivar os doentes a informá-los de quaisquer sintomas oculares. Os exames oftalmológicos, incluindo avaliação da acuidade visual e exame com lâmpada de fenda, devem ser efetuados antes de cada uma das primeiras 4 doses de Blenrep e durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Os doentes devem ser aconselhados a administrar lágrimas artificiais sem conservantes, pelo menos, 4 vezes por dia durante o tratamento. Os doentes devem evitar utilizar lentes de contacto até ao final do tratamento. Podem ser utilizadas lentes de contacto terapêuticas sob a orientação de um oftalmologista.

Os doentes que tenham achados do exame da córnea (queratopatias como queratopatia punctata superficial ou depósitos do tipo microquisto), com ou sem alterações na acuidade visual, podem necessitar de alterar a dose (atraso e/ou redução) ou descontinuar o tratamento, com base na gravidade dos achados (ver Tabela 3).

Foram notificados casos com alterações no plexo nervoso sub-basal da córnea (por ex., fragmentação das fibras nervosas e perda de fibras nervosas) resultando em hipoestesia da córnea, e casos de úlceras da córnea (queratite ulcerosa e infecciosa) (ver secção 4.8). Estas devem ser geridas imediatamente e conforme clinicamente indicado por um profissional de saúde ocular. O tratamento com Blenrep deve ser suspenso até que a úlcera da córnea esteja cicatrizada (ver Tabela 3).

Trombocitopenia

Foram notificados acontecimentos trombocitopénicos (trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída) com o uso de Blenrep. A trombocitopenia pode conduzir a acontecimentos hemorrágicos graves, incluindo hemorragia gastrointestinal e intracraniana (ver secção 4.8).

O hemograma completo com contagem diferencial e incluindo contagem de plaquetas, deverá ser monitorizado frequentemente durante o tratamento. Os doentes com trombocitopenia de Grau 3 ou 4 ou aqueles em tratamentos com anticoagulante concomitante podem necessitar de monitorização mais frequente e devem ser controlados com um atraso da dose ou redução de dose (ver Tabela 3). A terapêutica de suporte (por ex. transfusões de plaquetas) deve ser disponibilizada em conformidade com a prática clínica padrão.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão (IRR) com Blenrep. A maioria das IRR foram de Grau 1 ou 2 e resolvidas no mesmo dia (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação relacionada com a perfusão de Grau 2 ou superior durante a administração, reduzir a velocidade de perfusão, ou parar a perfusão dependendo da gravidade dos sintomas. Instituir tratamento médico adequado, e reiniciar a perfusão a uma velocidade mais baixa caso a condição do doente seja estável. Caso ocorra uma IRR de Grau 2 ou superior, considerar pré-medicação nas perfusões subsequentes (ver Tabela 3).

Pneumonite

Foram observados casos de pneumonite, incluindo acontecimentos fatais, com Blenrep. A avaliação de doentes com sintomas pulmonares inexplicáveis novos ou agravados (por ex., tosse, dispneia) deve ser realizada para excluir possível pneumonite. Em caso de suspeita de pneumonite de Grau 3 ou superior, recomenda-se descontinuar Blenrep e iniciar tratamento adequado.

Reativação do vírus da Hepatite B

Pode ocorrer reativação do vírus da Hepatite B (VHB) em doentes tratados com medicamentos dirigidos contra as células B, incluindo Blenrep e, em alguns casos, pode resultar em hepatite fulminante, falência hepática e morte. Doentes com evidência de serologia positiva para o VHB devem ser monitorizados quanto a sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB, de acordo com as orientações clínicas. Em que doentes que desenvolvam reativação do VHB enquanto tomam Blenrep, o tratamento com Blenrep deve ser suspenso e os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações clínicas.

Excipientes com efeito conhecido

Polissorbato 80

Este medicamento contém polissorbato 80 (E433), que pode causar reações alérgicas. Cada frasco para injetáveis de 70 mg contém 0,28 mg de polissorbato 80 (E433) em 1,4 ml de solução reconstituída extraível, e cada frasco para injetáveis de 100 mg contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E433) em 2 ml de solução reconstituída extraível.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Com base nos dados *in vitro* e clínicos disponíveis, existe um risco baixo de interação medicamentosa farmacocinética ou farmacodinâmica para belantamab mafodotina. As avaliações farmacocinéticas clínicas de belantamab mafodotina em associação com bortezomib, lenalidomida, pomalidomida e/ou dexametasona não indicaram qualquer interação medicamentosa clinicamente relevante entre belantamab mafodotina e estes medicamentos de pequenas moléculas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres e homens

Mulheres

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início da terapêutica com Blenrep. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Blenrep e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose.

Homens

Homens com parceiras mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Blenrep e durante, pelo menos, 6 meses após a última dose.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de belantamab mafodotina em mulheres grávidas é inexistente. Com base no mecanismo de ação do componente citotóxico monometil auristatina F (MMAF), belantamab mafodotina pode provocar dano embrio-fetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). A imunoglobulina G humana (IgG) é conhecida por atravessar a placenta, portanto, sendo uma IgG, belantamab mafodotina tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Blenrep não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que o benefício para a mãe supere os riscos potenciais para o feto. Se uma mulher grávida necessitar de ser tratada deverá ser claramente aconselhada sobre o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se belantamab mafodotina é excretado no leite humano. A imunoglobulina G (IgG) está presente no leite humano em pequenas quantidades. Uma vez que belantamab mafodotina é um anticorpo monoclonal IgG humanizado, e com base no mecanismo de ação, pode potencialmente causar reações adversas graves em recém-nascidos ou em bebés amamentados por mães tratadas.

Blenrep não deve ser utilizado durante a amamentação e deve evitar-se a amamentação durante, pelo menos, 3 meses após a última dose de Blenrep.

Fertilidade

Com base nos resultados em animais e no mecanismo de ação, belantamab mafodotina pode comprometer a fertilidade em fêmeas e machos com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

Portanto, os médicos devem aconselhar as mulheres com potencial para engravidar e os homens a serem tratados com Blenrep que desejam ter filhos no futuro sobre preservação da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Blenrep sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

Os doentes devem ser aconselhados a tomar cuidado durante a condução ou utilização de máquinas durante o tratamento com Blenrep uma vez que pode afetar a visão dos doentes e influenciar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas devido ao impacto na acuidade visual e outras reações adversas oculares (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (qualquer grau) foram achados do exame da córnea (incluindo queratopatia) (84%), acuidade visual reduzida (81%), trombocitopenia (62%), visão turva (52%), olho seco (36%) sensação de corpo estranho nos olhos (32%), fotofobia (30%), irritação ocular (28%), neutropenia (27%), anemia (23%), diarreia (23%), neuropatias (23%) e dor ocular (21%).

As reações adversas graves mais frequentes (qualquer grau) foram pneumonia (9%), pirexia (4%), COVID-19 (3%), pneumonia COVID-19 (3%) e trombocitopenia (2%).

A proporção de indivíduos que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi de 24%. A reação adversa mais frequente que levou à descontinuação do tratamento foi acontecimentos oculares (7%).

A frequência de reduções da dose devido a reações adversas foi de 63%. As reações adversas mais frequentes que levaram a reduções da dose foram acontecimentos oculares (39%), trombocitopenia (12%), diminuição da contagem de plaquetas (4%), insónia (5%), neuropatia periférica sensorial (5%), neuropatia periférica (5%), neutropenia (4%), fadiga (3%) e diminuição da contagem de neutrófilos (2%).

A frequência de atraso da dose devido a reações adversas foi de 83%. As reações adversas mais frequentes que levaram a atraso da dose foram acontecimentos oculares (67%), trombocitopenia (16%), COVID-19 (11%), número de plaquetas diminuído (8%), neutropenia (8%), infeção das vias respiratórias superiores (7%), pneumonia (7%), diarreia (4%), pirexia (4%), número de neutrófilos diminuído (4%), neuropatia periférica sensorial (4%), bronquite (3%), pneumonia COVID-19 (3%), cataratas (3%), neuropatia periférica (3%) e alanina aminotransferase aumentada (3%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, em doentes com mieloma múltiplo expostos a belantamab mafodotina, para os quais, após uma avaliação cuidadosa, uma relação causal entre o medicamento e o acontecimento adverso é pelo menos, uma possibilidade razoável.

A segurança de belantamab mafodotina foi avaliada em 7500 doentes com mieloma múltiplo, incluindo 516 doentes que receberam belantamab mafodotina em associações triplas como parte dos estudos DREAMM-6 (um estudo de Fase 1/2, aberto, de exploração de dose), DREAMM-7 e DREAMM-8, e 312 doentes que receberam belantamab mafodotina em monoterapia nos estudos DREAMM-2 e DREAMM-3, incluindo doentes do contexto pós-comercialização.

As reações adversas estão listadas na Tabela 4, por classe de sistemas de órgãos e por frequência.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

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

Pouco frequentes: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$

Muito raros: $< 1/10\,000$

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Tabela 4: Reações adversas notificadas em doentes com mieloma múltiplo tratados com belantamab mafodotina em ensaios clínicos e na pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Reação adversa	Frequência	Incidência (%)	
			Qualquer grau	Grau 3-4
Infeções e infestações	COVID-19	Muito frequentes	18	3
	Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes	15	<1
	Pneumonia	Muito frequentes	13	7
	Infeção do trato urinário	Frequentes	9	2
	Bronquite	Frequentes	5	<1
	Pneumonia COVID-19	Frequentes	3	2
	Reativação da Hepatite B	Pouco frequentes	<1	<1
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ^a	Muito frequentes	62	47
	Neutropenia ^b	Muito frequentes	27	22
	Anemia	Muito frequentes	23	12
	Linfopenia ^c	Muito frequentes	10	7
	Leucopenia ^d	Frequentes	9	4
	Neutropenia febril	Frequentes	1	1
Doenças do sistema imunitário	Hipogamaglobulinemia	Frequentes	2	<1
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Frequentes	8	<1
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Muito frequentes	13	1
Doenças do sistema nervoso	Neuropatias ^c	Muito frequentes	23	2
Afeções oculares	Achados do exame da córnea (incluindo queratopatia) ^{f,g}	Muito frequentes	84	62
	Acuidade visual reduzida ^f	Muito frequentes	81	50
	Visão turva	Muito frequentes	52	13
	Olho seco	Muito frequentes	36	5
	Sensação de corpo estranho nos olhos	Muito frequentes	32	2
	Fotofobia	Muito frequentes	30	1
	Irritação ocular	Muito frequentes	28	3
	Dor ocular	Muito frequentes	21	<1
	Catarata	Muito frequentes	13	4
	Insuficiência visual	Frequentes	8	5
	Hipersecreção lacrimal	Frequentes	5	<1
	Diplopia	Frequentes	3	<1
	Prurido do olho	Frequentes	2	<1
	Mal-estar ocular	Frequentes	1	<1
	Úlcera da córnea ^h	Frequentes	1	<1

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Reação adversa	Frequência	Incidência (%)	
			Qualquer grau	Grau 3-4
	Hipostesia da córnea	Desconhecida	-	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Muito frequentes	11	<1
	Dispneia	Frequentes	9	1
	Pneumonite	Pouco frequentes	<1	<1
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes	23	2
	Náuseas	Muito frequentes	17	<1
	Obstipação	Muito frequentes	15	<1
	Vômitos	Frequentes	7	<1
Afeções hepatobiliares	Aspartato aminotransferase aumentada	Muito frequentes	15	2
	Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequentes	13	3
	Gamaglutamiltransferase aumentada	Muito frequentes	11	5
	Afeção vascular porto-sinusoidal ⁱ	Pouco frequentes	<1	<1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequentes	4	<1
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequentes	11	<1
	Dorsalgia	Muito frequentes	11	1
	Creatinafosfoquinase aumentada	Frequentes	3	1
Doenças renais e urinárias	Albuminúria ^j	Frequentes	3	<1
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequentes	19	3
	Pirexia	Muito frequentes	18	<1
	Astenia	Frequentes	6	1
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão ^k	Muito Frequentes	11	<1

^a Inclui trombocitopenia e número de plaquetas diminuído.

^b Inclui neutropenia e número de neutrófilos diminuído.

^c Inclui linfopenia e número de linfócitos diminuído.

^d Inclui leucopenia e número de leucócitos diminuído.

^e Inclui neuropatia sensitiva periférica, neuropatia periférica, neuralgia, polineuropatia, neuropatia motora periférica, perda sensorial, neuropatia sensomotora periférica.

^f Com base nos achados dos exames oculares.

^g Inclui queratopatia punctata superficial, alterações do epitélio do tipo microquisto, padrão de coloração em vórtice pontilhado, névoa subepitelial, defeitos do epitélio da córnea e opacidade do estroma, com ou sem alterações da acuidade visual.

^h Inclui queratite infecciosa e queratite ulcerosa.

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

- ^j Inclui albuminúria, presença de albumina na urina, razão de albumina/creatinina na urina aumentada e microalbuminúria.
- ^k Inclui reações adversas que se determinou estarem relacionadas com a perfusão. As reações relacionadas com a perfusão podem incluir, mas não estão limitadas a, pirexia, arrepios, diarreia, náuseas, astenia, hipertensão, letargia e taquicardia.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações adversas oculares

Com base na análise agrupada dos dados de 3 ensaios clínicos de belantamab mafodotina em associação com outras terapêuticas (n = 516), DREAMM-6 (um estudo de Fase 1/2, aberto, de exploração de dose), DREAMM-7 e DREAMM-8, foram notificados acontecimentos oculares que incluíram achados dos exames oftalmológicos e reações adversas oculares. Os mais frequentes (>25%) foram acuidade visual reduzida (90%), achados do exame da córnea com base nos achados do exame oftalmológico (89%), visão turva (62%), olho seco (44%), sensação de corpo estranho nos olhos (40%), fotofobia (37%), irritação ocular (35%) e dor ocular (27%).

Foram notificados achados do exame da córnea (queratopatias como queratopatia punctata superficial e depósitos do tipo microquisto) com base nos achados do exame oftalmológico como de Grau 1 em 5% dos doentes, Grau 2 em 14%, Grau 3 em 59% e Grau 4 em 12%. Foram notificados casos de úlcera da córnea (queratite infecciosa e ulcerosa) em < 1% dos doentes (n = 5). Foi notificado pelo menos 1 achado do exame da córnea ou acontecimento relacionado com BCVA (Grau ≥ 2) em 86% dos doentes.

A tabela 5 inclui um resumo da diminuição da visão em doentes com valores iniciais normais (acuidade visual equivalente de *snellen* de 20/25 ou melhor em, pelo menos, um olho) e achados dos exames da córnea de dados agrupados de belantamab mafodotina em associação com outras terapêuticas.

Tabela 5: Duração mediana e resolução dos primeiros acontecimentos oculares nos ensaios clínicos (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8; n = 516)

	Redução bilateral na BCVA		Achados do exame da córnea (acontecimentos de Grau 2+)
	20/50 ou pior	20/200 ou pior	
Doentes com acontecimento, n (%)	161 (31)	8 (2)	423 (82)
Tempo mediano até ao primeiro início (dias)	85	99	43
Melhoria do primeiro acontecimento ^a , n (%)	155 (96)	8 (100)	NA
Resolução do primeiro acontecimento ^b , n (%)	145 (90) ^c	6 (75) ^c	355 (84) ^d
Tempo mediano até resolução do primeiro acontecimento, dias (intervalo)	57 (8; 908)	86,5 (22; 194)	106 (8; 802)
Primeiro acontecimento em curso ^b , n (%)	16 (10)	2 (25)	68 (16)
Em tratamento e acompanhamento em curso, n (%)	3 (2)	-	4 (< 1)
Tratamento descontinuado e acompanhamento em curso, n (%)	2 (1)	-	8 (2)
Tratamento descontinuado e o acompanhamento terminou, n (%)	11 (7)	2 (25)	56 (13)

NA = Não aplicável.

^a Melhoria foi definida como deixar de ser 20/50, ou 20/200, ou pior em, pelo menos, um dos olhos.

^b Na altura do *cut-off* de dados (DREAMM-6: 28 FEV 2023; DREAMM-7: 02 OUT 2023; DREAMM-8: 29

JAN 2024).

^c Resolução de BCVA foi definida como 20/25 ou melhor em, pelo menos, um dos olhos.

^d Resolução dos achados do exame da córnea foi definida como Grau 1 ou melhor, com base nos achados dos exames oftalmológicos.

Reações relacionadas com a perfusão

Nos DREAMM-6, DREAMM-7, e DREAMM-8 (n = 516), a incidência de IRR foi de 6%. Quase todas as IRR foram notificadas como Grau 1 (2%) e Grau 2 (4%), enquanto que < 1% tiveram IRR de Grau 3. Um doente descontinuou o tratamento devido a IRR. A incidência de IRR foi de 4% durante a primeira perfusão, < 1% durante a segunda perfusão, e 2% durante as perfusões subsequentes. As IRR foram controladas em 3% dos doentes com um acontecimento por reduções da dose e 41% por atrasos da dose, enquanto 50% necessitou de pré-medicação adicional.

Trombocitopenia

Nos DREAMM-6, DREAMM-7, e DREAMM-8 (n = 516), ocorreram acontecimentos trombocitopénicos (trombocitopenia e número de plaquetas diminuído) em 74% dos doentes. Ocorreram acontecimentos trombocitopénicos de Grau 2 em 10% dos doentes, Grau 3 em 26% e Grau 4 em 33%. Ocorreu hemorragia clinicamente significativa ($\geq$ Grau 2) em 5% dos doentes com níveis de plaquetas baixos concomitantemente (Graus 3 a 4). Estes acontecimentos hemorrágicos clinicamente significativos incluíram: trombocitopenia, número de plaquetas diminuído, epistaxe, hemorragia do trato urinário, hemorragia hemorroidária, hemorragia gastrointestinal, hemorragia bucal, hemorragia cerebral e hematúria, e foram de Grau 2 em < 1% dos doentes, Grau 3 em 2%, Grau 4 em 3%, e Grau 5 em < 1%. O tempo mediano até ao início da primeira ocorrência de trombocitopenia foi de 8 dias (intervalo: 1; 659). A duração mediana da primeira ocorrência de trombocitopenia foi de 15 dias (intervalo: 1; 361). A trombocitopenia foi controlada em 35% dos doentes com um acontecimento por redução da dose e 44% por atraso da dose, enquanto 2% necessitou de descontinuação permanente.

Infeções

Nos DREAMM-6, DREAMM-7, e DREAMM-8 (n = 516), COVID-19 foi notificada em 23% dos doentes com 4% de Grau 3 e < 1% de Grau 4. Ocorreu um resultado fatal em < 1% dos doentes, 16% tiveram um acontecimento que levou a atraso da dose, enquanto < 1% necessitou de descontinuação permanente.

Nos DREAMM-6, DREAMM-7, e DREAMM-8 (n = 516), foi notificada pneumonia em 18% dos doentes com 9% de Grau 3 e < 1% de Grau 4. Dos acontecimentos de pneumonia que ocorreram, 2% tiveram um resultado fatal, < 1% levou a reduções da dose, 11% levaram a atraso da dose, enquanto 2% necessitaram de descontinuação permanente.

Nos DREAMM-6, DREAMM-7, e DREAMM-8 (n = 516), foi notificada pneumonia COVID-19 em 5% dos doentes com 3% de Grau 3 e < 1% de Grau 4. Ocorreu um resultado fatal em 1% dos doentes, 4% tiveram um acontecimento que levou a atraso da dose, enquanto < 1% necessitou de descontinuação permanente.

Idosos

Nos DREAMM-6, DREAMM-7, e DREAMM-8 (n = 516), 226 tinham menos de 65 anos de idade, 211 doentes tinham 65 a menos de 75 anos de idade, e 79 doentes tinham 75 anos de idade ou mais. Ocorreram acontecimentos adversos graves em 45% dos doentes com menos de 65 anos de idade, em comparação com 60% naqueles com 65 a menos de 75 anos de idade e 56% naqueles com 75 anos de idade ou mais. A reação adversa grave mais frequente foi pneumonia em 9% dos doentes com menos de 65 anos de idade, 17% no grupo com 65 a menos de 75 anos de idade e 9% no grupo com 75 anos de idade ou mais.

Ocorreram acontecimentos oculares (Grau 3 ou 4) em 76% dos doentes com menos de 65 anos de idade, em comparação com 79% naqueles com 65 a menos de 75 anos de idade e 71% naqueles com 75 anos de idade ou mais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a sobredosagem com belantamab mafodotina. Se se suspeitar de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser imediatamente instituído tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX15.

Mecanismo de ação

Belantamab mafodotina é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa humanizado conjugado com um agente citotóxico, mcMMAF. Belantamab mafodotina liga-se à superfície da célula BCMA e é rapidamente interiorizado. Uma vez dentro da célula tumoral, o agente citotóxico (cys-mcMMAF) é libertado interrompendo a rede de microtúbulos, levando à paragem do ciclo celular e apoptose. O anticorpo também aumenta o recrutamento e ativação das células imunitárias efetoras, matando as células tumorais através de citotoxicidade celular dependente de anticorpos e fagocitose. A apoptose induzida por belantamab mafodotina é acompanhada por marcadores de morte celular imunogénica, a qual pode contribuir para uma resposta imunitária adaptativa às células tumorais.

Efeitos farmacodinâmicos

Electrofisiologia cardíaca

Belantamab mafodotina ou cys-mcMMAF não teve prolongamento significativo do intervalo QTc (>10 ms) em doses até 3,4 mg/kg uma vez a cada 3 semanas.

Imunogenicidade

Anticorpos anti-fármaco (ADA) foram raramente detetados. Não foi observada qualquer evidência do impacto de ADA na farmacocinética, eficácia e segurança.

Eficácia e segurança clínicas

DREAMM-7: belantamab mafodotina em associação com bortezomib e dexametasona

A eficácia e segurança de belantamab mafodotina em associação com bortezomib e dexametasona (BVd) foram investigadas num estudo de Fase 3, aberto, aleatorizado (1:1), multicêntrico conduzido em doentes com mieloma múltiplo (MM) que tiveram recaída após tratamento com, pelo menos, uma linha de terapêutica prévia.

No braço BVd (N = 243), os doentes receberam 2,5 mg/kg de belantamab mafodotina por perfusão intravenosa a cada 3 semanas, no dia 1 de cada ciclo; 1,3 mg/m² de bortezomib (por via subcutânea)

nos dias 1, 4, 8 e 11 dos ciclos 1 a 8 (ciclos de 21 dias); e 20 mg de dexametasona (por perfusão intravenosa ou por via oral) no próprio dia e no dia seguinte ao tratamento com bortezomib. No braço de daratumumab, bortezomib e dexametasona (DvD) (N = 251), os doentes receberam 16 mg/kg de daratumumab (IV) semanalmente nos ciclos 1 a 3, a cada 3 semanas nos ciclos 4 a 8 e a cada 4 semanas nos ciclos ≥ 9 . Os esquemas de dexametasona e bortezomib foram os mesmos em ambos os braços. O tratamento continuou em ambos os braços até progressão da doença, morte, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou fim do estudo. Os doentes foram estratificados de acordo com o *Revised International Staging System* (R-ISS), exposição prévia ao bortezomib e número de linhas de terapêutica prévias.

Os principais critérios de elegibilidade para o estudo foram ter um diagnóstico confirmado de MM, tal como definido pelos critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG), ter sido previamente tratado com, pelo menos uma linha de terapêutica prévia para o MM e ter progressão da doença documentada durante ou após a sua terapêutica mais recente. Os doentes foram excluídos se fossem intolerantes ao bortezomib, refratários ao bortezomib duas vezes por semana, previamente tratados com terapêutica dirigida ao BCMA, tivessem neuropatia periférica $\geq$ Grau 2 ativa ou dor neuropática em curso, ou tivessem doença epitelial da córnea ativa exceto para queratopatia punctata ligeira.

A medida do resultado primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), avaliada por um Comité de Revisão Independente (IRC) cego, com base nos critérios IMWG para o MM.

Um total de 494 doentes foram avaliados quanto à eficácia no DREAMM-7. As características e os dados demográficos na linha de base foram semelhantes em ambos os braços, incluindo: idade mediana: 65 anos (36% idade entre 65-74 anos e 14% com idade 75 anos ou mais); 55% do sexo masculino, 45% do sexo feminino; 83% Caucasianos, 12% Asiáticos, 4% Negros, < 1% raça mista; estadió R-ISS no rastreio: I (41%), II (53%), III (5%); 28% de risco citogenético elevado, número mediano de 1 linha de terapêutica prévia; 8% com doença extramedular (EMD) presente; e daqueles que receberam tratamento (N = 488), o *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) foi 0 (48%), 1 (48%), ou 2 (4%). No braço BVd, 90% dos doentes receberam terapêutica prévia com inibidores do proteossoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 81% dos doentes receberam terapêutica imunomoduladora prévia (lenalidomida, talidomida, pomalidomida) e 67% dos doentes receberam previamente transplante de células estaminais autólogas (ASCT). Houve 9% dos doentes refratários à terapêutica com inibidores do proteossoma e 39% dos doentes refratários à terapêutica com imunomoduladores. No braço DVd, 86% dos doentes receberam terapêutica prévia com inibidores do proteossoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 86% dos doentes receberam terapêutica imunomoduladora prévia (lenalidomida, talidomida, pomalidomida) e 69% dos doentes receberam previamente transplante de células estaminais autólogas (ASCT). 10% dos doentes foram refratários à terapêutica com inibidores do proteossoma e 41% dos doentes foram refratários à terapêutica com imunomoduladores.

Os doentes tratados com belantamab mafodotina em associação com bortezomib e dexametasona tiveram uma melhoria estatisticamente significativa na PFS, na sobrevivência global (OS) e na taxa de negatividade da doença residual mínima (MRD) em comparação com daratumumab, bortezomib e dexametasona. Os resultados de eficácia no momento da primeira análise interina (*cut-off* de dados em 2 de outubro de 2023), exceto OS, em que os dados são apresentados a partir do *cuf-off* de dados da segunda análise interina (7 de outubro de 2024), são apresentados na Tabela 6 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 6: Resultados de eficácia no DREAMM-7

Tabela 6: Resultados de eficácia no DRE/AMM-7		
	Belantamab mafodotina mais bortezomib e dexametasona (BVd) ^a N = 243	Daratumumab mais bortezomib e dexametasona (DVd) ^a N = 251
Objetivo primário		
Sobrevivência livre de progressão (PFS)^b		
Número (%) de doentes com acontecimento	91 (37)	158 (63)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	36,6 (28,4; NR)	13,4 (11,1; 17,5)
Hazard ratio (IC 95%) ^d	0,41 (0,31; 0,53)	
Valor de p ^e	<0,00001	
Objetivos secundários		
Sobrevivência global (OS)		
Número (%) de doentes com acontecimento	68 (28)	103 (41)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	NR (NR; NR)	NR (41; NR)
Hazard ratio (IC 95%) ^d	0,58 (0,43; 0,79)	
Valor de p	0,00023	
Taxa de negatividade da doença residual mínima (MRD)^{b,f,g}		
Percentagem de doentes, (IC 95%)	24,7 (19,4; 30,6)	9,6 (6,2; 13,9)
Valor de p ^h	<0,00001	

IC = Intervalo de confiança; NR = Não atingido.

^a Dados de eficácia baseiam-se na população com intenção de tratar (ITT).

^b Resposta com base no IRC de acordo com os critérios IMWG.

^c De acordo com o método *Brookmeyer and Crowley*.

^d Com base no modelo de regressão Cox estratificado.

^e O valor de p unitalateral baseia-se no teste de *log-rank* estratificado.

^f Para doentes com uma resposta completa ou melhor.

^g Avaliado pelo *Next Generation Sequencing* (NGS) num limiar 10⁻⁵.

^h Valor de p bilateral baseado no teste *Cochran-Mantel-Haenszel* estratificado.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão por IRC no DREAMM-7

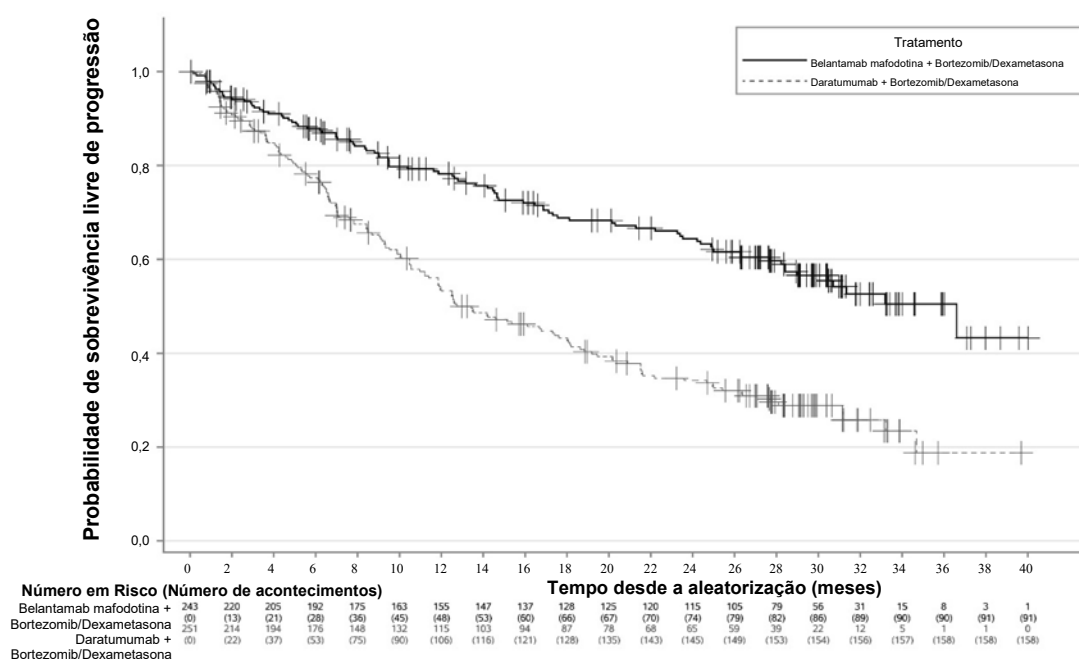
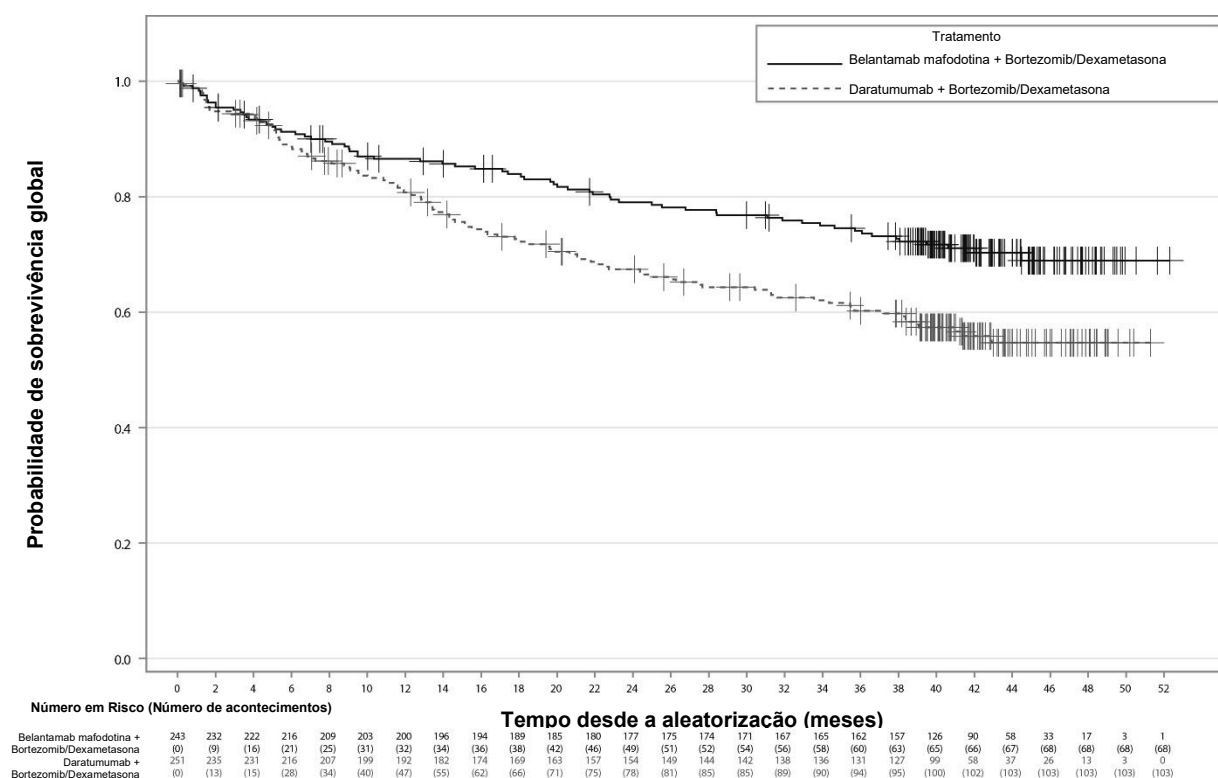


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global no DREAMM-7



DREAMM-8: belantamab mafodotina em associação com pomalidomida e dexametasona

A eficácia e segurança de belantamab mafodotina em associação com pomalidomida e dexametasona (BPd) foram investigadas num estudo de Fase 3, aberto, aleatorizado (1:1), multicêntrico, realizado em doentes com mieloma múltiplo (MM) que tiveram recaída após tratamento com, pelo menos uma linha de terapêutica prévia, incluindo lenalidomida.

No braço BPd (N = 155), os doentes receberam 2,5 mg/kg de belantamab mafodotina por perfusão intravenosa uma vez no dia 1 do ciclo 1 (ciclo de 28 dias), seguido de 1,9 mg/kg de belantamab mafodotina por perfusão intravenosa a cada 4 semanas no dia 1 do ciclo 2 em diante (ciclos de 28 dias); 4 mg de pomalidomida (por via oral [PO]) administrados nos dias 1 a 21; e 40 mg de dexametasona PO nos dias 1, 8, 15 e 22 em todos os ciclos (ciclos de 28 dias). No braço de pomalidomida, bortezomib e dexametasona (PVd) (N = 147), 4 mg de pomalidomida PO foram administrados a cada 3 semanas nos dias 1 a 14 em todos os ciclos (ciclos de 21 dias); 1,3 mg/m² de bortezomib foram administrados por via subcutânea nos dias 1, 4, 8 e 11 nos ciclos 1 a 8, e nos dias 1 e 8 no ciclo ≥ 9 (ciclos de 21 dias). 20 mg de dexametasona PO foram administrados no dia e no dia seguinte ao bortezomib. A dose de dexametasona em cada braço foi reduzida para metade nos doentes com idade igual ou superior a 75 anos. O tratamento em ambos os braços continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento, início de outra terapêutica anticancerígena ou fim do estudo/morte. Os doentes foram estratificados pelo número de linhas de terapêutica prévias, exposição anterior ao bortezomib, tratamento anterior anti-CD38 e estado do *International Staging System* (ISS).

Os principais critérios de elegibilidade incluíram ter um diagnóstico confirmado de MM, tal como definido pelos critérios do IMWG, ter sido previamente tratado com, pelo menos, 1 linha de terapêutica prévia para o MM, incluindo lenalidomida, e ter tido uma progressão da doença documentada durante ou após a sua terapêutica mais recente. Os doentes eram excluídos se tivessem recebido tratamento prévio com pomalidomida ou se fossem intolerantes à pomalidomida, se tivessem sido anteriormente tratados com terapêutica dirigida ao BCMA ou se tivessem doença da córnea ativa, exceto queratopatia punctata ligeira.

A medida do resultado primário de eficácia foi a PFS, avaliada por um IRC cego, com base nos critérios IMWG para MM.

Um total de 302 doentes foram avaliados para eficácia no DREAMM-8. As características e os dados demográficos na linha de base foram semelhantes em ambos os braços incluindo: idade mediana: 67 anos (43% idade entre 65-74 anos e 18% com idade 75 anos ou mais); 60% do sexo masculino, 40% do sexo feminino; 86% Caucasianos, 12% Asiáticos, < 1% Havaianos Nativos ou de outras ilhas do Pacífico, < 1% raça mista; estadio ISS no rastreio: I (59%), II (26%), III (15%); 33% risco citogenético elevado, número mediano de 1 linha de terapêutica prévia; 10% com EMD presente; e dos que receberam tratamento (N = 295), ECOG PS: 0 (55%), 1 (42%), ou 2 (3%). No braço BPd, 100% dos doentes receberam terapêutica imunomoduladora prévia (lenalidomida, talidomida), 90% dos doentes receberam terapêutica prévia com inibidor do proteossoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 25% dos doentes receberam terapêutica anti-CD38 prévia (daratumumab, isatuximab) e 64% dos doentes receberam ASCT prévio. Houve 82% dos doentes refratários à terapêutica com imunomoduladores, 26% dos doentes refratários à terapêutica com inibidores do proteossoma e 23% dos doentes refratários à terapêutica anti-CD38. No braço PVd, 100% dos doentes receberam terapêutica imunomoduladora prévia (lenalidomida, talidomida), 93% dos doentes receberam terapêutica inibidora do proteossoma prévia (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 29% dos doentes receberam terapêutica anti-CD38 prévia (daratumumab, isatuximab, anti-CD38) e 56% dos doentes receberam ASCT prévio. Houve 76% dos doentes refratários à terapêutica com imunomoduladores, 24% dos doentes refratários à terapêutica com inibidores do proteossoma e 24% dos doentes refratários à terapêutica anti-CD38.

Os doentes tratados com belantamab mafodotina em associação com pomalidomida e dexametasona tiveram uma melhoria estatisticamente significativa na PFS na população em geral em comparação com pomalidomida, bortezomib e dexametasona. Os resultados de eficácia aquando da primeira análise interina (*cut-off* de dados 29 de janeiro de 2029) são apresentados na Tabela 7 e nas Figuras 3 e 4.

Tabela 7: Resultados de eficácia no DREAMM-8

	Belantamab mafodotina mais pomalidomida e dexametasona (BPd) ^a N = 155	Pomalidomida mais bortezomib e dexametasona (PVd) ^a N = 147
Objetivo primário		
Sobrevivência livre de progressão (PFS) ^b		
Número (%) de doentes com acontecimento	62 (40)	80 (54)
Mediana em meses (IC 95%) ^{c,d,e}	NR (20,6; NR)	12,7 (9,1; 18,5)
Hazard ratio (IC 95%) ^f	0,52 (0,37; 0,73)	
Valor de p ^g	<0,001	
Objetivos secundários ^h		
Sobrevivência global (OS)		
Número (%) de doentes com acontecimento	49 (32)	56 (38)
Mediana em meses (IC 95%) ^c	NR (33; NR)	NR (25,2; NR)
Hazard ratio (IC 95%) ^f	0,77 (0,53; 1,14)	
Taxa de negatividade da doença residual mínima (MRD) ^{b,i,j}		
Percentagem de doentes (IC 95%)	23.9 (17.4; 31.4)	4.8 (1.9; 9.6)

IC = Intervalo de confiança; NR = Não atingido.

^a Dados de eficácia baseiam-se na população com intenção de tratar (ITT).

^b Resposta com base no IRC de acordo com os critérios IMWG.

^c De acordo com o método *Brookmeyer and Crowley*.

^d Acompanhamento mediano de 21,8 meses.

- ^b Na altura do *cut-off* de dados (29 JAN 2024).
^f Com base no modelo de regressão Cox estratificado.
^g O valor de p unitaleral baseia-se no teste de *log-rank* estratificado.
^h Os resultados não atingiram significado estatístico.
ⁱ Para doentes com uma resposta completa ou melhor.
^j Avaliado por NGS com limiar 10^{-5} .

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão por IRC no DREAMM-8

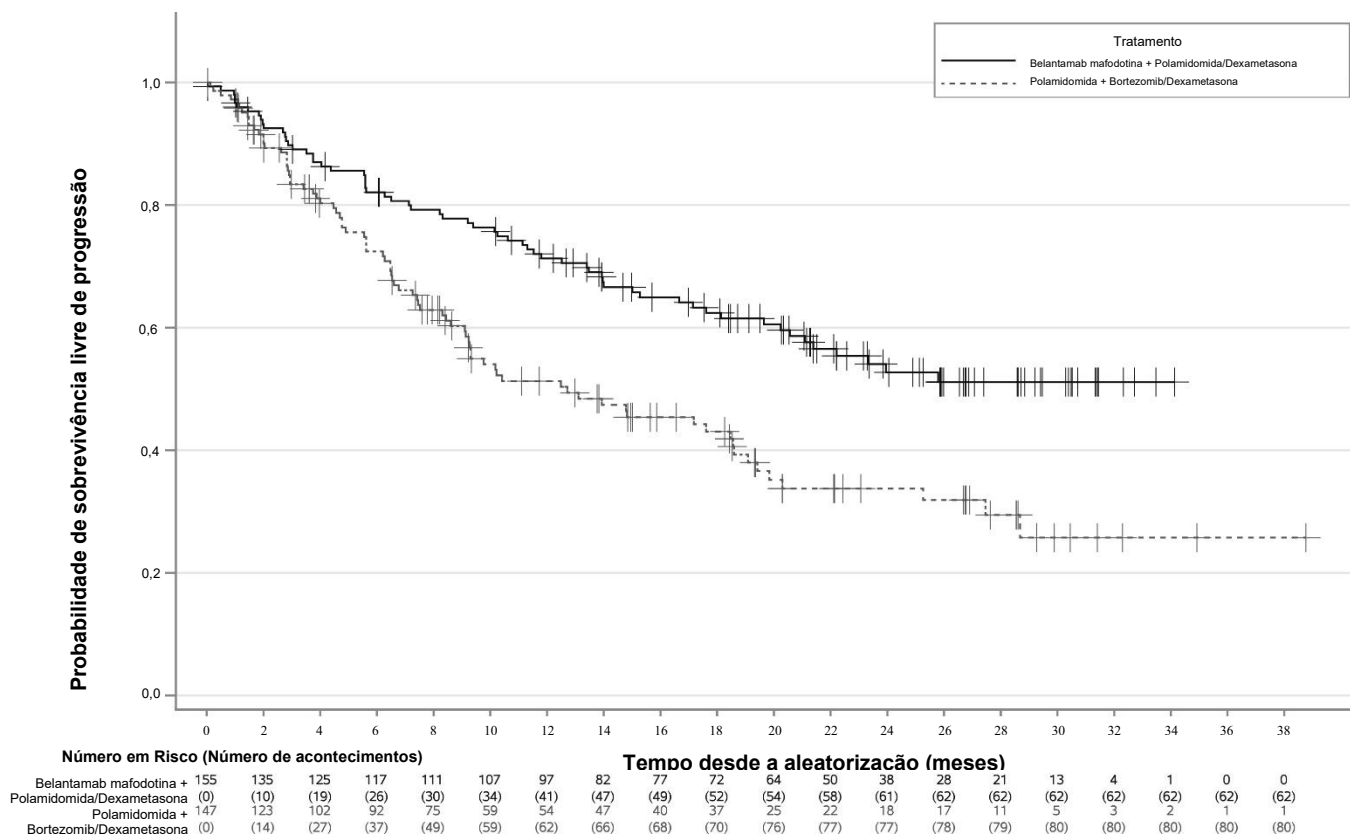
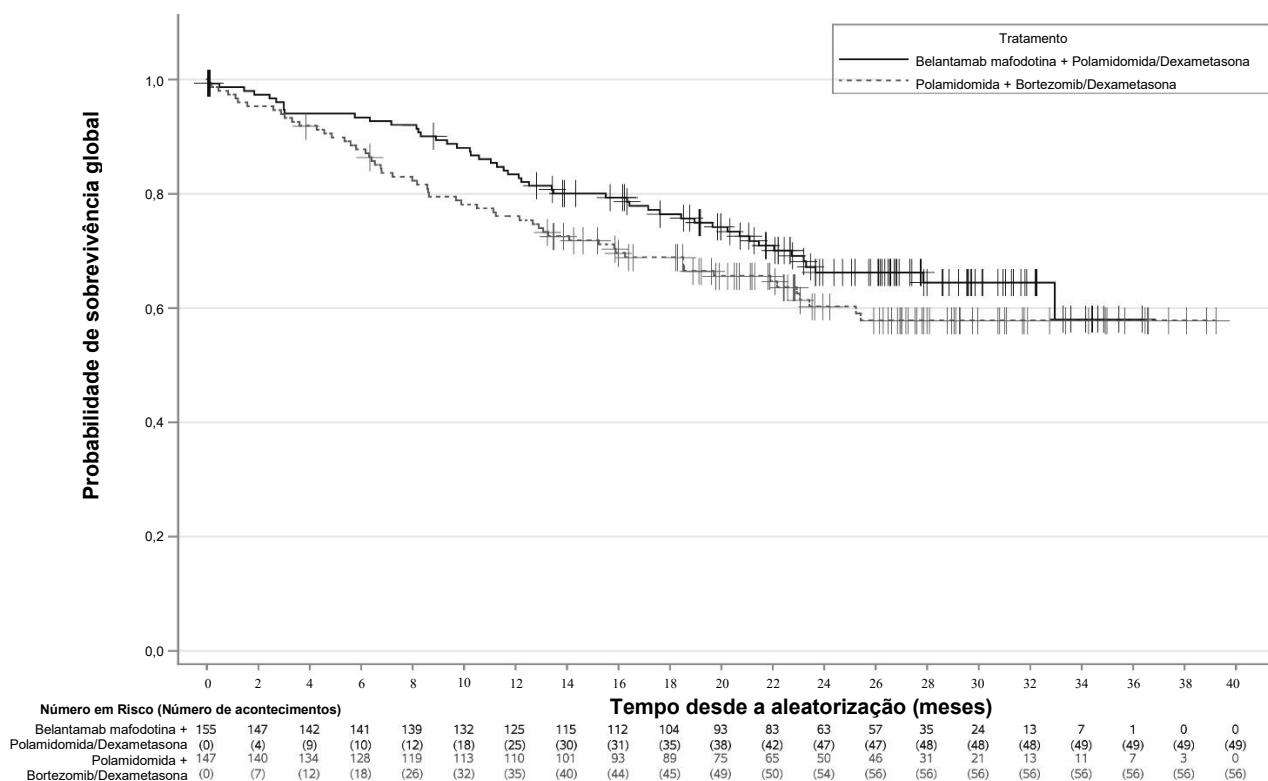


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global no DREAMM-8



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Blenrep em todos os subgrupos da população pediátrica em mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração máxima para belantamab mafodotina ADC ocorreu no momento ou logo após o fim da perfusão, enquanto que as concentrações de cys-mcMMAF atingiram o pico ~ 24 horas após a dose.

A tabela 8 descreve a farmacocinética de belantamab mafodotina para as doses de 2,5 mg/kg no Dia 1 do ciclo 1 no final do primeiro intervalo de 3 semanas.

Tabela 8: Farmacocinética de belantamab mafodotina no final do primeiro intervalo de 3 semanas^a

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

ADC = conjugado anticorpo-fármaco; AUC = Área sob a curva; C_{avg21} = concentração média de belantamab mafodotina ao longo de 21 dias; C_{max} = concentração plasmática máxima; C_{tau} = concentração no final de um intervalo entre as doses.

^a Dados apresentados como média geométrica (%CV), com base em modelos farmacocinéticos populacionais.

^b AUC para ADC é $AUC_{(0-21\text{ dias})}$ e $AUC_{(0-7\text{ dias})}$ para cys-mcMMAF.

A acumulação de belantamab mafodotina (ADC) foi mínima a moderada (o rácio entre o ciclo 3 e o ciclo 1 foi de 1,13 para C_{max} e de 1,58 para AUC) e a acumulação de cys-mcMMAF foi negligenciável, tal como observado em ensaios clínicos com um regime de dosagem de 3 em 3 semanas.

Distribuição

In vitro, cys-mcMMAF apresentou baixa ligação às proteínas (70% não ligado numa concentração de 5 ng/ml) no plasma humano de uma forma dependente da concentração.

Com base na análise PK populacional, a média geométrica (CV% geométrica) para o volume de distribuição no estado estacionário de belantamab mafodotina foi de 10,8 l (22%).

Biotransformação

É expectável que parte do anticorpo monoclonal de belantamab mafodotina sofra proteólise em pequenos péptidos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas ubiquitárias. Cys-mcMMAF apresentou depuração metabólica limitada em estudos de incubação em fração S9 hepática humana.

Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* demonstraram que 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 aniões orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3, da proteína associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP)1, MRP2, MRP3, da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) e um substrato possível da glicoproteína-P (P-gp). Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes com inibidores ou indutores destas enzimas e transportadores.

Eliminação

Com base na análise PK populacional de doentes tratados com belantamab mafodotina em monoterapia ou em associação com outros medicamentos, a média geométrica (CV% geométrica) da depuração sistémica inicial (CL) do belantamab mafodotina (ADC) foi de 0,901 l/dia (40%) e a semivida de eliminação foi de 13 dias (26%). Após o tratamento, a CL no estado estacionário foi de 0,605 l/dia (43%) ou aproximadamente 33% inferior à CL sistémica inicial com uma semivida de eliminação de 17 dias (31%).

A fração de cys-mcMMAF intacto excretada na urina não foi substancial (aproximadamente 18% da dose) após a dose do ciclo 1, sem evidência de outros metabolitos relacionados com o MMAF.

Linearidade/não linearidade

Belantamab mafodotina apresenta farmacocinética proporcional à dose ao longo do intervalo de dose recomendado com uma redução na depuração ao longo do tempo.

Populações especiais

Idosos

Com base numa população de doentes com idades entre os 32 e os 89 anos, a idade não foi uma covariante significativa nas análises farmacocinéticas populacionais.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso grave (eGFR 15-29 ml/min, n = 8) ou com doença renal em fase terminal (eGFR < 15 ml/min) com diálise (n = 8) ou sem diálise (n = 5), a C_{max} e a $AUC_{(0-\tau)}$ de belantamab mafodotina ficaram dentro de aproximadamente 20% dos valores

observados em doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro (eGFR $\geq$ 60 ml/min, n = 8). Para cys-mcMMAF, as alterações da $C_{\max}$ e da $AUC_{(0-168h)}$ foram mais variáveis (aproximadamente até duas vezes). No geral, o compromisso renal não tem um impacto clinicamente relevante na farmacocinética de belantamab mafodotina ou do cys-mcMMAF.

A função renal (eGFR 12-150 ml/min) não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas populacionais que incluíram doentes com função renal normal, compromisso renal ligeiro (eGFR 60-89 ml/min), moderado (eGFR 30-59 ml/min) ou grave (eGFR < 30 ml/min que não requer diálise).

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

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso hepático. A função hepática, de acordo com a classificação do *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, não foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas populacionais que incluíram doentes com função hepática normal, compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > ULN a $\leq 1,5 \times$ ULN e qualquer AST ou bilirrubina total $\leq$ ULN com AST > ULN) ou moderado (bilirrubina total > $1,5 \times$ ULN a $\leq 3 \times$ ULN e qualquer AST). Estão disponíveis dados limitados para doentes com compromisso hepático moderado (n = 5) ou grave (n = 1, bilirrubina total > $3 \times$ ULN e qualquer AST) nas análises farmacocinéticas populacionais.

Peso corporal

O peso corporal (37 a 170 kg) foi uma covariável significativa nas análises farmacocinéticas populacionais, mas este efeito será ajustado pelo regime de dosagem proporcional ao peso (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal e/ou farmacologia

Em estudos não-clínicos, os principais acontecimentos adversos (relacionados diretamente com belantamab mafodotina) em ratos e macacos, em níveis de exposição semelhantes à dose clínica recomendada de 2,5 mg/kg foram enzimas hepáticas elevadas por vezes associadas a necrose hepatocelular a ≥ 10 e ≥ 3 mg/kg, respetivamente, e aumentos de macrófagos alveolares associados a material eosinofílico nos pulmões em doses ≥ 3 mg/kg (apenas no rato). A maioria dos acontecimentos em animais estava relacionada com o conjugado fármaco citotóxico, as alterações histopatológicas observadas nos testículos e pulmões não foram reversíveis em ratos.

A necrose celular única no epitélio da córnea e/ou aumento das mitoses em células epiteliais da córnea foi observada em ratos e coelhos. Foi observada, em coelhos, inflamação do estroma da córnea correlacionada com opacidade superficial e vascularização. Belantamab mafodotina foi incluído nas células através do corpo por um mecanismo não relacionado com a expressão do recetor BCMA na membrana da célula.

Carcinogénese/mutagénese

Belantamab mafodotina foi genotóxico em testes de rastreio *in vitro* em linfócitos humanos, consistente com o efeito farmacológico da disrupção dos microtúbulos mediada por cys-mcMMAF causando aneuploidia.

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

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos potenciais de belantamab mafodotina na reprodução ou desenvolvimento. O mecanismo de ação consiste em matar rapidamente as células em divisão o que afetaria o desenvolvimento embrionário que apresenta células em divisão rápida. Existe também um risco potencial de alterações hereditárias via aneuploidia em células germinativas femininas.

Foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em animais em doses ≥ 10 mg/kg, que é aproximadamente 4 vezes a exposição à dose clínica. Foram observados folículos anovulatórios luteinizados em ovários de ratos após 3 doses semanais. Os achados nos órgãos reprodutores masculinos que foram adversos e que progrediram após dose repetida em ratos, incluíram degeneração acentuada/atrofia dos túbulos seminíferos que geralmente não foram revertidos após cessação da dose.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio di-hidratado
Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Trealose di-hidratada
Edetato dissódico
Polissorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

4 anos.

Solução reconstituída

A solução reconstituída pode ser conservada até 4 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) ou conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 4 horas. Não congelar.

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizada imediatamente, a solução diluída pode ser conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas antes da administração. Não congelar. Se refrigerada, permitir que a solução diluída atinja a temperatura ambiente antes da administração.

A solução diluída para perfusão pode ser mantida à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante um máximo de 6 horas (incluindo o tempo de perfusão).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blenrep 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 6 ml contendo 70 mg de pó, selado com rolha de borracha de bromobutilo e selo de alumínio com uma cápsula de fecho de plástico removível.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

Blenrep 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 6 ml contendo 100 mg de pó, selado com rolha de borracha de bromobutilo e selo de alumínio com uma cápsula de fecho de plástico removível.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Recomenda-se precaução durante o manuseamento e preparação de Blenrep. Seguir os procedimentos para o manuseamento e eliminação corretas de medicamentos anticancerígenos.

Preparação da solução para perfusão

Blenrep é um medicamento anticancerígeno citotóxico. Devem ser seguidos os procedimentos de manuseamento apropriados. Utilizar técnica asséptica para a reconstituição e diluição da solução de dosagem.

Calcular a dose (mg), volume total (ml) da solução necessária e o número de frascos para injetáveis necessários com base no peso corporal atual do doente (kg).

Reconstituição

1. Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de Blenrep do frigorífico e deixe repousar durante aproximadamente 10 minutos para atingir a temperatura ambiente.
2. Reconstituir cada frasco para injetáveis de 70 mg com 1,4 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração de 50 mg/ml. Girar suavemente o frasco para injetáveis para ajudar na dissolução. Não agitar.

Reconstituir cada frasco para injetáveis de 100 mg com 2 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração de 50 mg/ml. Girar suavemente o frasco para injetáveis para ajudar na dissolução. Não agitar.
3. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser um líquido claro a opalescente, incolor a amarelo a castanho. Rejeitar a solução reconstituída se forem observadas partículas estranhas, excepto partículas proteicas translúcidas a brancas.

Diluição

1. Retirar de cada frasco para injetáveis o volume necessário para a dose calculada.
2. Adicionar a quantidade necessária de Blenrep ao saco de perfusão contendo 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Misturar a solução diluída invertendo suavemente. A concentração final da solução diluída deve estar entre 0,2 mg/ml a 2 mg/ml. Não agitar.

3. Rejeitar qualquer solução reconstituída de Blenrep não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis.

Se a solução diluída não for utilizada imediatamente, esta pode ser conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas antes da administração. Se refrigerada, deixar que a solução diluída atinja a temperatura ambiente antes da administração. A solução diluída pode ser mantida à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante um máximo de 6 horas (incluindo o tempo de perfusão).

Administração

1. Administrar a solução diluída apenas por perfusão intravenosa e aproximadamente durante 30 minutos, utilizando um sistema de perfusão feito de cloreto de polivinilo ou poliolefina. Caso o tempo de administração seja prolongado para além de 30 minutos, não exceder o tempo de utilização permitido de 6 horas, incluindo a preparação e a administração da dose.
2. Não é necessária filtração da solução diluída. Contudo, se a solução diluída for filtrada, recomenda-se a utilização de um filtro à base de polietersulfona (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blenrep 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/25/1948/001

Blenrep 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
EU/1/25/1948/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de julho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ
DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Blenrep em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) tem de concordar com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e formato dos materiais educacionais, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O TAIM deve garantir que em cada Estado Membro em que Blenrep é comercializado, todos os profissionais de saúde que possam vir a prescrever ou dispensar Blenrep, e os doentes que recebam Blenrep tenham acesso aos/sejam fornecidos os seguintes materiais educacionais, que deverão ser disseminados de acordo com as vias de implementação acordadas com as ANC:

- Materiais educacionais para profissionais de saúde
- Materiais educacionais para o doente
- Cartão do doente

Os materiais educacionais para profissionais de saúde incluem as seguintes mensagens-chave:

- Informações detalhadas sobre os efeitos oculares de belantamab mafodotina, incluindo a classificação adequada
- Descrição dos exames oculares necessários para os doentes a receber belantamab mafodotina antes de cada uma das primeiras 4 doses de belantamab mafodotina e, posteriormente, conforme clinicamente indicado:
 - Exame com lâmpada de fenda para proporcionar informações detalhadas sobre o impacto de belantamab mafodotina no olho, incluindo exame da córnea, e achados como queratopatia punctata superficial, alterações do epitélio do tipo microquisto e névoa, com ou sem alterações da acuidade visual.
 - Medição da melhor acuidade visual corrigida para fornecer uma medida do impacto de quaisquer achados do exame da córnea na acuidade visual.
- Mensagens-chave a transmitir durante o aconselhamento dos doentes:
 - Informar os doentes de que podem ocorrer reações adversas oculares durante o tratamento.
 - Os doentes devem ser aconselhados a administrar lágrimas artificiais sem conservantes, pelo menos, 4 vezes por dia durante o tratamento.
 - Os doentes devem evitar utilizar lentes de contacto até ao final do tratamento.
 - Os doentes devem consultar o seu hematologista/oncologista caso ocorram reações adversas oculares.

Os materiais educacionais dos doentes incluem as seguintes mensagens-chave:

- Descrição dos problemas oculares notificados com belantamab mafodotina que podem ocorrer durante o tratamento.
- Devem ser realizados exames oftalmológicos antes de cada uma das primeiras 4 doses de belantamab mafodotina e, posteriormente, conforme clinicamente indicado.
- Detalhes básicos sobre a anatomia e fisiologia do olho e uma descrição dos exames oculares.
- Os doentes que apresentam problemas oculares podem necessitar de um ajuste na dose do tratamento com mafodotina belantamab, o que significa reduzir a dose ou modificar o intervalo entre as doses. O seu médico pode também pedir-lhe que consulte um profissional de saúde ocular.
- Informe o seu hematologista/oncologista sobre quaisquer antecedentes de problemas de visão ou oculares.
- Se sentir alterações na visão durante o tratamento com belantamab mafodotina, contacte o seu hematologista/oncologista.
- O seu médico irá pedir-lhe para utilizar colírios chamados lágrimas artificiais sem conservantes durante o tratamento. Administre-os conforme indicado.
- Rastreadores para colírios e consultas.

O cartão do doente inclui as seguintes mensagens-chave:

- Indica que o doente está a ser tratado com belantamab mafodotina, conhecida por causar efeitos oculares graves (incluindo queratopatia) e contém informações do contacto do hematologista/oncologista prescritor e do profissional de saúde ocular.
- Apresenta-lo aos profissionais de saúde durante as consultas regulares de acompanhamento.

- Os doentes devem apresentar o cartão do doente ao farmacêutico para obter lágrimas artificiais sem conservantes para utilização, conforme indicado.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BLNREP 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belantamab mafodotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 70 mg de belantamab mafodotina (50 mg/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, trealose di-hidratada, edetato dissódico, polissorbato 80. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.

Carregar aqui para abrir

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1948/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BLNREP 70 mg pó para concentrado
belantamab mafodotina
IV
citotóxico

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

70 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BLNREP 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belantamab mafodotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de belantamab mafodotina (50 mg/ml após reconstituição).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, trealose di-hidratada, edetato dissódico, polissorbato 80. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.

Carregar aqui para abrir

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1948/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BLNREP 100 mg pó para concentrado
belantamab mafodotina
IV
citotóxico

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Blenrep 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão Blenrep 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão belantamab mafodotina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Blenrep e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Blenrep
3. Como é administrado Blenrep
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Blenrep
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Blenrep e para que é utilizado

Blenrep contém a substância ativa belantamab mafodotina. É utilizado em associação com outros medicamentos contra o cancro, para tratar adultos que têm um cancro da medula óssea chamado mieloma múltiplo.

Belantamab mafodotina consiste num *anticorpo monoclonal* ligado a um agente citotóxico (um tipo de medicamento contra o cancro). O anticorpo monoclonal é uma proteína desenvolvida para encontrar as células cancerígenas do mieloma múltiplo no seu corpo e ligar-se a elas. Uma vez ligado às células cancerígenas, o agente citotóxico é libertado dentro das células e mata-as.

Blenrep ser-lhe-á administrado em conjunto com outros medicamentos contra o cancro utilizados para tratar o mieloma múltiplo:

- bortezomib e dexametasona, ou
- pomalidomida e dexametasona.

É importante que leia os folhetos informativos destes outros medicamentos. Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Blenrep

Não lhe deve ser administrado Blenrep:

- se tem alergia ao belantamab mafodotina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

➔ **Fale com seu médico** se acha que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Blenrep se tem:

Problemas nos olhos

Este medicamento pode causar alterações na superfície dos seus olhos o que pode resultar em alterações na visão, visão turva, e olhos secos.

Deve ser submetido a um exame aos olhos feito por um profissional de saúde ocular antes de cada uma das primeiras 4 doses deste medicamento. O seu médico pode pedir testes adicionais aos olhos durante o tratamento com Blenrep. Mesmo que a sua visão pareça normal, é importante que faça exames aos seus olhos durante o tratamento com este medicamento, pois algumas alterações podem acontecer sem sintomas e podem ser detectadas apenas durante um exame ocular.

→ **Não utilize lentes de contacto** enquanto estiver a receber tratamento a não ser que o seu profissional de saúde ocular assim o indique.

O seu médico irá pedir-lhe para utilizar um colírio chamado lágrimas artificiais sem conservantes, pelo menos 4 vezes por dia, durante o tratamento para humedecer e lubrificar os seus olhos. Deve aplicá-lo conforme indicado.

Informe o seu médico se notar alterações na sua visão. O seu médico poderá reduzir a dose ou alterar o tempo entre as doses. O seu médico pode também pedir-lhe que consulte um o profissional de saúde ocular.

→ **Contacte o seu médico** se tiver visão turva ou outros problemas nos olhos.

Nódoas negras e sangramento anormais

Blenrep pode diminuir o número de células sanguíneas chamadas plaquetas, que ajudam o seu sangue a coagular. Os sintomas de níveis de plaquetas baixas (*trombocitopenia*) incluem:

- Nódoas negras anormais sob a pele,
- sangramento durante mais tempo do que o habitual após uma análise ao sangue ou um corte na pele,
- sangramento do nariz ou das gengivas, ou sangramento mais grave.

O seu médico irá pedir-lhe para fazer uma análise ao sangue antes de iniciar o tratamento, e regularmente durante o tratamento com Blenrep, para verificar se os seus níveis de plaquetas estão normais.

→ **Informe o seu médico** se desenvolver sangramento ou nódoas negras anormais, ou quaisquer sintomas que o preocupem.

Reações relacionadas com a perfusão

Blenrep é administrado gota a gota (*perfusão*) numa veia. Algumas pessoas que recebem perfusões desenvolvem *reações relacionadas com a perfusão*. Estas reações podem acontecer durante a perfusão ou nas 24 horas após a perfusão. Em casos raros, pode ter uma reação alérgica grave que pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, dificuldade em engolir ou respirar ou qualquer erupção com comichão (*urticária*).

→ Para mais sinais de uma reação relacionada com a perfusão, ver secção 4.

→ **Procure ajuda médica imediatamente** se pensa que pode estar a ter uma reação alérgica.

Se já teve anteriormente uma reação a uma perfusão deste medicamento ou a qualquer outro medicamento:

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro** antes de receber outra perfusão.

Inflamação pulmonar

Ocorreu inflamação pulmonar grave e potencialmente fatal (*pneumonite*) em algumas pessoas que receberam Blenrep.

Possíveis sintomas de inflamação pulmonar incluem:

- falta de ar,
- dor no peito,
- surgimento ou agravamento da tosse.

Se tiver sintomas de pneumonite, o seu médico pode decidir atrasar ou parar o tratamento com Blenrep.

→ **Informe o seu médico** se desenvolver quaisquer problemas pulmonares ou quaisquer sintomas relacionados com a respiração que o preocupem.

Se tem ou teve anteriormente infeção por hepatite B

Fale com o seu médico se pode ter ou teve anteriormente infeção por hepatite B. Este medicamento pode causar uma reativação da infeção. O seu médico pode verificar a existência de sinais de infeção antes e durante o tratamento.

→ **Informe o seu médico** se verificar quaisquer dos seguintes sinais ou sintomas: cansaço agravado, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos e urina escura. Se tiver sintomas de infeção por hepatite B, o seu médico pode decidir atrasar ou parar o tratamento com Blenrep.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Blenrep

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Não se sabe se Blenrep afeta um bebé por nascer. A utilização deste medicamento durante a gravidez não é recomendada.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

→ **Consulte o seu médico** antes de lhe ser administrado este medicamento.

Se é uma mulher que poderia engravidar:

- O seu médico irá pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Blenrep.
- Tem de utilizar um **método contraceutivo** eficaz (*contraceção*) durante o tratamento e durante 4 meses após a sua última dose de Blenrep.

Se é um homem que poderia ser pai:

- Tem de utilizar um **método contraceutivo** eficaz (*contraceção*) durante o tratamento e durante 6 meses após a sua última dose de Blenrep.

Amamentação

Não se sabe se Blenrep passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento e durante 3 meses após a sua última dose deste medicamento.

Fale com o seu médico se está a amamentar ou se pretende amamentar.

Fertilidade

Recomenda-se o aconselhamento sobre fertilidade para homens e mulheres que vão ser tratados com este medicamento e desejam ter filhos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Blenrep pode causar problemas com a visão que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

➔ **Não conduza ou utilize máquinas** a menos que tenha certeza de que a sua visão não foi afetada. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Blenrep contém polissorbato e sódio

Este medicamento contém 0,28 mg de polissorbato 80 (E433) em cada frasco para injetáveis de 70 mg e 0,4 mg de polissorbato 80 (E433) em cada frasco para injetáveis de 100 mg, o que é equivalente a 0,2 mg/ml em cada frasco para injetáveis. O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver quaisquer alergias conhecidas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Blenrep

O seu médico irá decidir a dose correta de Blenrep. A dose é calculada com base no seu peso corporal.

Blenrep é administrado em conjunto com outros medicamentos para tratar o mieloma múltiplo.

- Quando administrado com bortezomib e dexametasona, a dose inicial recomendada de Blenrep é 2,5 mg por quilograma do seu peso corporal, a cada 3 semanas.
- Quando administrado com pomalidomida e dexametasona, a dose inicial recomendada de Blenrep é de 2,5 mg por quilograma do seu peso corporal na primeira dose, depois 1,9 mg por quilograma do seu peso corporal, a cada 4 semanas.

O seu médico ou enfermeiro irão administrar-lhe este medicamento gota a gota (*perfusão*) numa veia durante 30 minutos.

O seu médico decidirá consigo o número de tratamentos necessários. O tratamento continuará até que a sua doença piore ou até que desenvolva efeitos indesejáveis inaceitáveis. O seu médico falará consigo sobre a duração do tratamento.

Antes da sua perfusão, tem de aplicar gotas lubrificantes e hidratantes (*lágrimas artificiais sem conservantes*). Tem de continuar a utilizar gotas oculares pelo menos 4 vezes por dia enquanto estiver a receber o tratamento com Blenrep.

➔ **Leia a informação em “Problemas nos olhos”** na secção 2 deste folheto.

Se lhe for administrado mais Blenrep do que deveria

O seu médico ou enfermeiro irão administrar-lhe este medicamento. No caso improvável de lhe ser administrado mais do que deveria (uma sobredosagem), o seu médico irá monitorizar a ocorrência de efeitos indesejáveis.

Caso falhe uma dose de Blenrep

É muito importante que vá a todas as suas consultas, para assegurar que o seu tratamento funciona. Se perder uma consulta, marque outra o mais rapidamente possível.

- ➔ Contacte o seu médico ou hospital o mais rapidamente possível para reagendar a sua consulta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Procure ajuda médica imediatamente se tiver os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- COVID-19. Os sintomas podem incluir:
 - febre
 - arrepios
 - tosse
 - dor de garganta
 - nariz congestionado ou com corrimento
 - nova perda de paladar ou olfato.
- infeção dos pulmões (*pneumonia*). Os sintomas podem incluir:
 - falta de ar
 - dor no peito
 - surgimento ou agravamento da tosse.
- nódos negros e sangramento anormais, devido ao número baixo de um tipo de células no sangue chamadas plaquetas, que ajudam o sangue a coagular (*trombocitopenia*)
 - ➔ **Leia a informação em** “Nódos negros e sangramento anormais” na secção 2 deste folheto.
- número baixo de glóbulos brancos (*neutropenia*), que pode aumentar o risco de infeções. Os sintomas podem incluir:
 - febre
 - arrepios
 - sensação de cansaço.
- febre (*pirexia*). Os sintomas podem incluir:
 - arrepios
 - rubor.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Infeção pulmonar COVID-19 (*pneumonia*). Os sintomas podem incluir:
 - falta de ar ou dificuldade em respirar

- tosse
 - dor no peito
 - febre
 - cansaço extremo (*fadiga*)
 - confusão.
- Reações relacionadas com a perfusão
 Algumas pessoas podem ter reações do tipo alérgico quando recebem uma perfusão. Estas desenvolvem-se geralmente em minutos ou horas, mas podem desenvolver-se até 24 horas após o tratamento. Os sintomas podem incluir:
 - rubor
 - arrepios
 - febre
 - dificuldade em respirar
 - batimento cardíaco rápido
 - queda na pressão arterial.

➔ **Procure ajuda médica imediatamente** se pensa que pode estar a ter uma reação.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- distúrbio dos vasos sanguíneos no fígado (*afeção vascular porto-sinusoidal*). Isto pode levar a:
 - resultados de análises sanguíneas ao fígado anormais e problemas a longo prazo como aumento da pressão dos vasos sanguíneos no abdómen (*hipertensão portal*)
 - inchaço dos vasos sanguíneos (*varizes*) do tubo que liga a boca ao estômago (*esófago*)
 - ou acumulação de líquido no abdómen que pode causar dor abdominal, aumento de peso ou inchaço do abdómen (*ascite*).

Outros efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Blenrep quando administrado com bortezomib e dexametasona e Blenrep quando administrado com pomalidomida e dexametasona. Informe o seu médico ou enfermeiro se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- problemas nos olhos, incluindo:
 - visão turva
 - alterações na superfície dos seus olhos
 - olhos secos
 - sensibilidade à luz (*fotofobia*)
 - sensação de algo no olho (sensação de corpo estranho nos olhos)
 - irritação ocular
 - dor ocular
 - diminuição da visão
 - visão enevoada (*catarata*).

➔ **Leia a informação em “Problemas nos olhos”** na secção 2 deste folheto.

- constipação ou sintomas do tipo constipação, tais como tosse, nariz com corrimento ou dor de garganta (*infecção das vias respiratórias superiores*)
- número baixo de glóbulos vermelhos que transportam o oxigénio no sangue (*anemia*), causando fraqueza e fadiga
- número baixo de glóbulos brancos no sangue que ajudam a combater infeções (*linfopenia*)

- dificuldade em adormecer e manter o sono, e fraca qualidade do sono (*insónia*)
- dano nos nervos (*neuropatias*)
- tosse
- diarreia
- náuseas
- prisão de ventre
- análises ao sangue alteradas que indicam problemas no fígado (*alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, e gama glutamiltransferase*)
- dor nas articulações
- dor nas costas
- sensação de cansaço (*fadiga*).

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- outros problemas nos olhos, incluindo:
 - aumento da produção de lágrimas (*secreção lacrimal*)
 - visão dupla (*diplopia*)
 - comichão nos olhos (*prurido do olho*)
 - desconforto no olho
 - feridas oculares, possivelmente com infeção (*úlceras da córnea*)
 - problemas de visão.
- infeção das partes do corpo que recolhem e eliminam a urina (*infeção do trato urinário*)
- inflamação das vias respiratórias nos pulmões (*bronquite*)
- níveis baixos de glóbulos brancos que ajudam a combater infeções (*leucopenia*)
- níveis baixos de glóbulos brancos com febre (*neutropenia febril*)
- níveis baixos de anticorpos chamados “imunoglobulinas” no sangue que ajudam a combater a infeção (*hipogamaglobulinemia*)
- diminuição do apetite
- dificuldades em respirar (*dispneia*)
- vômitos
- erupção da pele
- níveis sanguíneos de creatina fosfoquinase anormais
- urina espumosa, aparência borbulhante ou efervescente, indicando um nível elevado de proteína na urina (*albuminúria*)
- fraqueza (*astenia*).

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- recorrência de infeção por hepatite B quando já teve hepatite B no passado
 ➔ **Leia a informação em** “Se tem ou teve anteriormente infeção por hepatite B” na secção 2 deste folheto.
- falta de ar, dores no peito e tosse, devido a inflamação dos pulmões (*pneumonite*)
 ➔ **Leia a informação em** “Inflamação pulmonar” na secção 2 deste folheto.

Outros efeitos indesejáveis comunicados (frequência desconhecida):

- sensibilidade diminuída (*hipostesia*) da córnea (a camada transparente na frente do olho que

cobre a pupila e a íris).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Blenrep

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro são responsáveis pela conservação do medicamento e pela eliminação correta de qualquer produto não utilizado. A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade indicado no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

A solução reconstituída pode ser conservada até 4 horas a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) ou conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 4 horas. Não congelar.

A solução diluída pode ser conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas antes da administração. Não congelar. Se refrigerada, permitir que a solução diluída atinja a temperatura ambiente antes da administração. A solução para perfusão diluída pode ser mantida à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante, no máximo, 6 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O seu profissional de saúde irá deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Blenrep

A substância ativa é belantamab mafodotina. Um frasco para injetáveis de pó contém 70 mg ou 100 mg de belantamab mafodotina, respetivamente. Após reconstituição, a solução contém 50 mg de belantamab mafodotina por ml.

Os outros componentes são citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado (E330), trealose di-hidratada, edetato dissódico di-hidratado e polissorbato 80 (E433) (ver secção 2 “Blenrep contém polissorbato e sódio”).

Qual o aspeto de Blenrep e conteúdo da embalagem

Blenrep 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) e Blenrep 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) apresentam-se como um pó branco a amarelo num frasco para injetáveis com uma rolha de borracha e uma cápsula de fecho de plástico removível. Cada embalagem de cartão contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções passo a passo para utilização e manuseamento, reconstituição e administração

O nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados na ficha do doente.

Recomenda-se precaução durante o manuseamento e preparação de Blenrep. Seguir os procedimentos para o manuseamento e eliminação corretas de medicamentos anticancerígenos.

Preparação da solução para perfusão

Blenrep é um medicamento anticancerígeno citotóxico. Devem ser seguidos os procedimentos de manuseamento apropriados. Utilizar técnica asséptica para a reconstituição e diluição da solução de dosagem.

Calcular a dose (mg), volume total (ml) da solução necessária e o número de frascos para injetáveis necessários com base no peso corporal atual do doente (kg).

Reconstituição

1. Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de Blenrep do frigorífico e deixe repousar durante aproximadamente 10 minutos para atingir a temperatura ambiente.
2. Reconstituir cada frasco para injetáveis de **70 mg** com **1,4 ml** de água para preparações injetáveis para obter uma concentração de 50 mg/ml. Girar suavemente o frasco para injetáveis para ajudar na dissolução. Não agitar.

Reconstituir cada frasco para injetáveis de **100 mg** com **2 ml** de água para preparações injetáveis para obter uma concentração de 50 mg/ml. Girar suavemente o frasco para injetáveis para ajudar na dissolução. Não agitar.

3. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para verificar a presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser um líquido claro a opalescente, incolor a amarelo a castanho. Rejeitar a solução reconstituída se forem observadas partículas estranhas, excepto partículas proteicas translúcidas a brancas.

Instruções para diluição para utilização intravenosa

1. Retirar de cada frasco para injetáveis o volume necessário para a dose calculada.
2. Adicionar a quantidade necessária de Blenrep ao saco de perfusão contendo 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Misturar a solução diluída invertendo suavemente. A concentração final da solução diluída deve estar entre 0,2 mg/ml a 2 mg/ml. Não agitar.
3. Rejeitar qualquer solução reconstituída de Blenrep não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis.

Se a solução diluída não for utilizada imediatamente, esta pode ser conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas antes da administração. Se refrigerada, permitir que a solução diluída atinja a temperatura ambiente antes da administração. A solução diluída pode ser mantida à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante um máximo de 6 horas (incluindo o tempo de perfusão).

Instruções de administração

1. Administrar a solução diluída apenas por perfusão intravenosa e aproximadamente durante 30 minutos, utilizando um sistema de perfusão feito de cloreto de polivinilo ou poliolefina. Caso o tempo de administração seja prolongado para além de 30 minutos, não exceder o tempo de utilização permitido de 6 horas, incluindo a preparação e a administração da dose.
2. Não é necessária filtração da solução diluída. No entanto, se a solução diluída for filtrada, recomenda-se a utilização de um filtro à base de polietersulfona (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm.

Eliminação

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