

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar BLENREP de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de BLENREP.

BLENREP (belantamab mafodotina blmf) para inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

ADVERTENCIA: TOXICIDAD OCULAR

Consulte la información de prescripción completa para ver la advertencia en el recuadro completa.

- BLENREP causa cambios en el epitelio corneal que provocan cambios en la visión, incluida una discapacidad visual grave, y síntomas como visión borrosa y sequedad ocular. En el estudio clínico, también se produjeron úlceras corneales, incluidos casos de infección. (5.1)
- Realizar exámenes oftálmicos al inicio, antes de cada dosis, con prontitud para detectar síntomas nuevos o que empeoren, y según esté clínicamente indicado. En el estudio clínico, el 83 % de los pacientes necesitaron una modificación de la dosis debido a toxicidad ocular. Suspender BLENREP hasta la mejora y reanudar o interrumpir de forma permanente, en función de la gravedad. (2.3, 5.1)
- BLENREP solo está disponible a través de un programa restringido llamado Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) de BLENREP. (5.2)

INDICACIONES Y USO

BLENREP, un conjugado de anticuerpos e inhibidores de microtúbulos dirigidos contra el antígeno de maduración de los linfocitos B (B-cell maturation antigen, BCMA), está indicado en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluidos un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de BLENREP, en combinación con bortezomib y dexametasona, es de 2.5 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos una vez cada 3 semanas durante 8 ciclos, seguida de 2.5 mg/kg de BLENREP cada 3 semanas en monoterapia. (2.2)

- Consulte la Información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre la preparación y administración. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 70 mg en forma de polvo liofilizado en un vial monodosis para reconstitución y posterior dilución. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Trombocitopenia: Monitorizar los hemogramas completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Suspender o reducir la dosis en función de la gravedad. (2.3, 5.3)
- Toxicidad embrio-fetal: Puede causar daño fetal. Asesorar a las pacientes sobre el riesgo potencial para el feto y el uso de métodos anticonceptivos eficaces. (5.4, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con BLENREP en combinación con bortezomib y dexametasona son reducción de la agudeza visual mejor corregida (best-corrected visual acuity, BCVA), hallazgos en la exploración corneal, visión borrosa, ojo seco, fotofobia, sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación ocular, infección de las vías respiratorias superiores, hepatotoxicidad, dolor ocular, diarrea, fatiga, neumonía, cataratas y COVID-19. Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 ($\geq 10\%$) más frecuentes son disminución de plaquetas, disminución de linfocitos, disminución de neutrófilos, aumento de gamma-glutamyl transferasa, disminución de glóbulos blancos y disminución de hemoglobina. (6.1)

Para notificar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con GlaxoSmithKline al 1-888-825-5249 o la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 10/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

WARNING: OCULAR TOXICITY

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Safety Information
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Ocular Toxicity
- 5.2 BLENREP Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)
- 5.3 Thrombocytopenia
- 5.4 Embryo-fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

- 8.2 Lactation

- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use

- 8.6 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: TOXICIDAD OCULAR

- **BLNREP causa cambios en el epitelio corneal que provocan cambios en la visión, incluida una discapacidad visual grave, y síntomas como visión borrosa y sequedad ocular. En el estudio clínico también se produjeron úlceras corneales, incluidos casos con infección [ver Advertencias y precauciones (5.1)].**
- **Realizar exámenes oftálmicos al inicio, antes de cada dosis, con prontitud para detectar síntomas nuevos o que empeoren, y según esté clínicamente indicado. En el estudio clínico, el 83 % de los pacientes necesitaron una modificación de la dosis debido a toxicidad ocular. Suspender BLNREP hasta la mejora y reanudar o interrumpir de forma permanente, en función de la gravedad [ver Dosis y administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.1)].**
- **Debido al riesgo de toxicidad ocular, BLNREP solo está disponible a través de un programa restringido llamado Evaluación de riesgos y estrategia de mitigación (REMS) de BLNREP [ver Advertencias y precauciones (5.2)].**

1 INDICACIONES Y USO

BLNREP está indicado en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante de seguridad

Las exploraciones oftálmicas, incluida la exploración con lámpara de hendidura y la evaluación de la agudeza visual mejor corregida (BCVA), debe realizarlas un profesional de la oftalmología, como un oftalmólogo u optometrista. Realizar exámenes oftálmicos al inicio, antes de cada dosis de BLNREP, con prontitud para detectar síntomas nuevos o que empeoren, y según esté clínicamente indicado [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su profesional sanitario de cualquier síntoma ocular. Indique a los pacientes que utilicen lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día, comenzando con la primera perfusión y continuando hasta el final del tratamiento, y que eviten usar lentes de contacto durante todo el tratamiento. Las lentes de contacto de vendaje pueden usarse bajo la dirección de un profesional del cuidado de la visión [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

2.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada para BLNREP es de 2.5 mg/kg de peso corporal real una vez cada 3 semanas en combinación con bortezomib y dexametasona (BVd) durante los primeros 8 ciclos, seguida de BLNREP 2.5 mg/kg de peso corporal real una vez cada 3 semanas en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para consultar las instrucciones de administración de los fármacos administrados en combinación con BLENREP, consulte los Estudios Clínicos (14) y la Información de Prescripción correspondiente, según corresponda.

BLENREP se administra como infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos.

2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

En el grupo de BVd del estudio clínico, el 98 % de los pacientes necesitó una modificación de la dosis por cualquier componente del tratamiento para una reacción adversa, incluido el 87 % que necesitó una modificación de la dosis de BLENREP [ver Estudios clínicos (14)]. El 83 % de los pacientes necesitó una modificación de la dosis de BLENREP por toxicidad ocular en función de los hallazgos de la exploración oftálmica u otras reacciones adversas oculares, según se define en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [ver Reacciones adversas (6.1)]. Hubo altas tasas de modificaciones de la dosis en los ciclos de tratamiento iniciales. En el ciclo 3, el 53 % de los pacientes tuvo una interrupción o reducción de la dosis, el 7 % interrumpió el tratamiento y solo el 40 % recibió la dosis prevista de BLENREP.

Las modificaciones de la dosis recomendadas por toxicidad ocular basadas en los hallazgos de las exploraciones oftálmicas se proporcionan en las Tablas 1 y 2. Los hallazgos de la exploración oftálmica incluyen tanto los hallazgos de la exploración corneal como el cambio en la BCVA evaluado por un profesional de la oftalmología. El grado general de los hallazgos de la exploración oftálmica se basa en el peor hallazgo del ojo afectado, ya sea en el hallazgo de la exploración corneal o en un cambio en la BCVA. Los hallazgos de la exploración corneal pueden ir acompañados o no de cambios en la BCVA o síntomas oculares.

- No volver a aumentar la dosis de BLENREP después de reducir la dosis para toxicidad ocular según los hallazgos de la exploración oftálmica.
- En el estudio clínico, el 67 % de los pacientes necesitaron interrumpir la dosis de BLENREP por toxicidad ocular que duró más de 3 semanas (tiempo entre dosis, mediana: 5.7 semanas [intervalo: de 3 a 31 semanas]).

Las modificaciones de la dosis recomendadas para otras reacciones adversas, incluidas las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas oculares basadas en los CTCAE, se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 1. Reducciones recomendadas de la dosis de BLENREP para reacciones adversas

	BLENREP
Nivel de dosis reducida 1	1.9 mg/kg cada 3 semanas
Nivel de dosis reducida 2^a	1.9 mg/kg cada 8 semanas

^a El nivel de dosis 2 reducido es específico para las reducciones de la dosis debido a la toxicidad ocular según los hallazgos de la exploración oftálmica.

Tabla 2. Modificaciones recomendadas de la dosis por toxicidad ocular según los hallazgos del examen oftálmico^a

Gravedad	Hallazgos de la exploración oftálmica <i>[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	Modificación de la dosis recomendada
Grado 1	<i>Resultados de la exploración corneal:</i> Queratopatía puntiforme superficial leve^a y/o <i>Cambio en la BCVA:</i> Descenso desde el inicio de 1 línea en la BCVA equivalente a Snellen	Continuar el tratamiento con la dosis actual.
Grado 2	<i>Resultados de la exploración corneal:</i> Queratopatía puntiforme superficial moderada, depósitos en parche similares a microquistes^b, opacidad subepitelial periférica o una nueva opacidad estromal periférica y/o <i>Cambio en la BCVA:</i> Descenso con respecto al inicio de 2 líneas en la BCVA equivalente a Snellen y no peor que 20/200	Suspender BLENREP hasta la mejora de los hallazgos de la exploración corneal y el cambio de la BCVA a grado 1 o inferior.
Grado 3	<i>Resultados de la exploración corneal:</i> Queratopatía puntiforme superficial grave, depósitos difusos similares a los microquistes^b que afectan a la córnea central, opacidad subepitelial central o una nueva opacidad estromal central y/o <i>Cambio en la BCVA:</i> Descenso desde el inicio de 3 o más líneas en la BCVA equivalente a Snellen y no peor que 20/200	Reanudar el tratamiento al nivel de dosis 1 reducido según la Tabla 1. Si se experimenta una toxicidad ocular recurrente de grado 2 o 3, reanudar el tratamiento al nivel de dosis reducida 2.
Grado 4	<i>Resultados de la exploración corneal:</i> Defecto epitelial corneal o úlcera corneal, con o sin infección y/o <i>Cambio en la BCVA:</i> Descenso a una BCVA equivalente a Snellen peor que 20/200	Considerar la interrupción permanente de BLENREP.

		Si se continúa con el tratamiento, suspender BLENREP hasta la mejora de los hallazgos de la exploración corneal y el cambio de la BCVA a grado 1 o inferior. Para los pacientes que previamente recibían 2.5 mg/kg cada 3 semanas, reanudar el tratamiento a un nivel de dosis reducida 1 según la Tabla 1. Para los pacientes que previamente recibían 1.9 mg/kg cada 3 semanas, reanudar el tratamiento a un nivel de dosis reducida 2. Si se experimenta una toxicidad ocular recurrente de grado 4, interrumpir de forma permanente el tratamiento con BLENREP.
--	--	---

BCVA = agudeza visual mejor corregida.

^a Queratopatía superficial leve (empeoramiento documentado desde el inicio). Consulte la Tabla 3 para ver las modificaciones de la dosis recomendadas para otras reacciones adversas oculares.

^b Los depósitos similares a los microquistes se consideran al menos un hallazgo de grado 2. Suspender BLENREP si se observa algún depósito similar a microquistes.

Tabla 3. Modificaciones recomendadas de la dosis por otras reacciones adversas^a

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis recomendada
Trombocitopenia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]	Recuento de plaquetas entre 25,000/mcl y 50,000/mcl sin hemorragia	Para los pacientes con 2.5 mg/kg, reducir a nivel de dosis reducida 1 según la Tabla 1. ^b Para los pacientes con 1.9 mg/kg, continuar con la misma dosis.
	Recuento de plaquetas entre 25,000/mcl y 50,000/mcl con hemorragia	Suspender BLENREP hasta que se resuelva la hemorragia. Para los pacientes que previamente recibían 2.5 mg/kg, reanudar al nivel de dosis reducida 1 según la Tabla 1. Para los pacientes con 1.9 mg/kg, reanudar a la misma dosis.
	Recuento plaquetario inferior a 25,000/mcl	Suspender BLENREP hasta que el recuento de plaquetas se recupere a 25,000/mcl o más. Para los pacientes que previamente recibían 2.5 mg/kg, reanudar al nivel de dosis reducida 1 según la Tabla 1. Para los pacientes con 1.9 mg/kg, reanudar a la misma dosis.
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 2	Interrumpir la infusión y proporcionar cuidados de apoyo. Una vez que los síntomas se resuelvan a grado 1 o inferior, reanudar la infusión al 50 % de la

		velocidad inicial antes del acontecimiento. Considere la medicación previa para las infusiones posteriores.
	Grado 3	Interrumpir la infusión y proporcionar cuidados de apoyo. Una vez que los síntomas se resuelvan a grado 1 o inferior, reanudar al 50 % de la tasa inicial antes del acontecimiento. Administrar medicación previa para las infusiones posteriores.
	Grado 4	Interrumpir BLENREP de forma permanente. Si se produce una reacción anafiláctica o potencialmente mortal a la infusión, interrumpir la infusión de forma permanente e instaurar la atención de urgencia adecuada.
Otras Reacciones adversas <i>[ver Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 3	Suspender BLENREP hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o inferior. Para los pacientes que previamente recibían 2.5 mg/kg, reanudar al nivel de dosis reducida 1 según la Tabla 1. Para los pacientes con 1.9 mg/kg, reanudar a la misma dosis.
	Grado 4	Considerar la interrupción permanente de BLENREP. Si continúa el tratamiento, suspender BLENREP hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o inferior. Para los pacientes que previamente recibían 2.5 mg/kg, reanudar al nivel de dosis reducida 1 según la Tabla 1. Para los pacientes con 1.9 mg/kg, reanudar a la misma dosis.

^a Las reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos v5.0.

^b Considere volver a la dosis anterior, si corresponde, una vez que el recuento de plaquetas se recupere a 50,000/mcl o más.

2.4 Preparación y administración

BLENREP es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos de manipulación y eliminación especiales aplicables.¹

Calcule la dosis (mg), el volumen total (ml) de solución necesaria y el número de viales de BLENREP necesarios en función del peso corporal real del paciente. Es posible que se necesite más de un vial para una dosis completa.

Reconstitución

- Saque el/los vial(es) de BLENREP del frigorífico y deje reposar durante aproximadamente 10 minutos para alcanzar la temperatura ambiente (entre 68 °F y 77 °F [entre 20 °C y 25 °C]).
- Reconstituya cada vial de 70 mg de BLENREP con 1.4 ml de agua estéril para inyección, USP, para obtener una concentración final de 50 mg/ml. Gire suavemente el vial para facilitar su disolución. **No agitar.**
- Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, conservar en el envase original refrigerado a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) o a temperatura ambiente (entre 68 °F y 77 °F [entre 20 °C y 25 °C]) durante un máximo de 4 horas. Deséchelo si no lo diluye en un plazo de 4 horas. **No congelar.**
- Los productos farmacéuticos para uso parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que lo permitan la solución y el recipiente. La solución reconstituida debe ser un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo a marrón. Deséchelo si observa partículas extrañas.

Dilución

- Extraiga el volumen calculado de BLENREP del número adecuado de viales y diluya en una bolsa de infusión de 250 ml de inyección de cloruro sódico al 0.9 %, USP, hasta una concentración final de 0.2 mg/ml a 2 mg/ml. La bolsa de perfusión debe estar hecha de polivinilcloruro (PVC) o poliolefina (PO).
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. **No agitar.**
- Deseche cualquier solución reconstituida de BLENREP que quede en el/los vial(es) sin usar.
- Si la solución para infusión diluida no se utiliza inmediatamente, conservar refrigerado entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 24 horas. **No congelar.** Una vez retirada de la refrigeración, administre la solución para infusión diluida de BLENREP en el plazo de 6 horas (incluido el tiempo de infusión).
- Los productos farmacéuticos para uso parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que lo permitan la solución y el recipiente. La solución diluida para infusión debe ser transparente e incolora. Deseche si observa partículas.

Administración

- Si se refrigera, deje que la solución diluida para infusión se equilibre a temperatura ambiente (entre 68 °F y 77 °F [entre 20 °C y 25 °C]) antes de la administración. La solución para infusión diluida puede mantenerse a temperatura ambiente durante un máximo de 6 horas (incluido el tiempo de infusión).
- Administre mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos utilizando un equipo de infusión de PVC o PO.
- No es necesario filtrar la solución diluida; sin embargo, si se filtra la solución diluida, utilice un filtro basado en polietersulfona (PES) (0.2 micras).

No mezcle ni administre BLENREP con otros productos. El producto no contiene conservantes.

3 FORMAS DE DOSIS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 70 mg de belantamab mafodotina blmf en forma de polvo liofilizado de color blanco a amarillo, en un vial monodosis para reconstitución y posterior dilución

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Toxicidad ocular

BLENREP causa toxicidad ocular, definida como cambios en el epitelio corneal y cambios en la BCVA según la exploración oftálmica (incluida la exploración con lámpara de hendidura) u otras reacciones adversas oculares, según se define en los CTCAE [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

En DREAMM-7, se produjo toxicidad ocular en el 92 % de los pacientes, incluidos de grado 3 o 4 en el 77 % de los pacientes. Las toxicidades oculares más frecuentes (>25 %) fueron la reducción de la BCVA (89 %) y los hallazgos de la exploración corneal (86 %) según los hallazgos de la exploración oftálmica, la visión borrosa (66 %), el ojo seco (51 %), la fotofobia (47 %), la sensación de cuerpo extraño en los ojos (44 %), la irritación ocular (43 %) y el dolor ocular (33 %) [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

La toxicidad ocular basada en los hallazgos de la exploración oftálmica se notificó como de grado 2 en el 9 % de los pacientes, de grado 3 en el 56 % de los pacientes y de grado 4 en el 21 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de los primeros hallazgos en la exploración oftálmica de grado 2 a 4 fue de 43 días (intervalo: de 15 a 611 días). La mediana de la duración de todos los hallazgos de las exploraciones oftálmicas de grado 2 a 4 fue de 85 días (intervalo: de 5 a 813 días). Los pacientes experimentaron una mediana de 3 episodios (intervalo: de 1 a 11 episodios) de toxicidad ocular según los hallazgos de la exploración oftálmica. De los pacientes con hallazgos en la exploración oftálmica de grado 2 a 4, el 42 % experimentó una mejora del último acontecimiento a grado 1 o superior; el 22 % tuvo una resolución del último acontecimiento en función de la vuelta al estado inicial o de los hallazgos normales de la exploración oftálmica.

Los hallazgos notificados con mayor frecuencia en la exploración corneal fueron queratopatía punteada superficial, depósitos similares a microquistes, cambios epiteliales y neblina. Se han notificado casos de úlcera corneal, incluidos casos con infección, y un profesional de la oftalmología debe tratarlos de inmediato [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

Se produjo una reducción de la BCVA a 20/50 o peor en al menos un ojo en el 69 % de los pacientes, incluido el 29 % que experimentó un cambio en la BCVA a 20/100 o peor, y el 12 % que experimentó un cambio en la BCVA a 20/200 o peor. De los pacientes con reducción de la BCVA a 20/50 o peor en al menos un ojo, el 61 % presentó una resolución del último acontecimiento al valor inicial o mejor. De los pacientes con reducción de la BCVA a 20/100 o peor, el 57 % presentó una resolución del último acontecimiento. De los pacientes con reducción de la BCVA a 20/200 o peor, el 48 % presentó resolución del último acontecimiento.

Los exámenes oftálmicos (incluida la exploración con lámpara de hendidura y la evaluación de la BCVA) deben ser realizados por un profesional de la oftalmología, como un oftalmólogo u optometrista, al inicio, antes de

cada dosis de BLENREP, con prontitud por síntomas nuevos o que empeoren, y según esté clínicamente indicado. Realizar la exploración inicial en las 4 semanas anteriores a la primera dosis. Realice cada exploración de seguimiento en los 10 días anteriores a la siguiente dosis programada. Se debe hacer todo lo posible por programar la exploración lo más cerca posible de la administración de BLENREP. Suspender BLENREP hasta la mejora de los hallazgos de la exploración corneal y el cambio de la BCVA a grado 1 o inferior y reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida, o interrumpirlo de forma permanente en función de la gravedad [*ver Dosis y administración (2.1, 2.3)*].

Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su profesional sanitario de cualquier síntoma ocular. Aconseje a los pacientes que utilicen lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día, comenzando con la primera infusión y continuando hasta el final del tratamiento, y que eviten usar lentes de contacto durante todo el tratamiento. Las lentes de contacto de vendaje pueden usarse bajo la dirección de un profesional del cuidado de la visión [*ver Dosis y administración (2.1)*].

Los cambios en la agudeza visual pueden asociarse a dificultades para conducir y leer. Aconseje a los pacientes que tengan precaución al conducir u operar maquinaria.

BLENREP solo está disponible a través de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

5.2 Evaluación de riesgos y estrategia de mitigación (REMS) de BLENREP

BLENREP solo está disponible a través de un programa restringido llamado BLENREP REMS debido al riesgo de toxicidad ocular [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

Entre los requisitos notables de BLENREP REMS se incluyen los siguientes:

- Los prescriptores deben estar certificados en BLENREP REMS inscribiendo y completando la formación.
- Los médicos prescriptores deben asesorar a los pacientes que reciban BLENREP sobre el riesgo de toxicidad ocular, la necesidad de realizar un seguimiento mediante exploraciones oftálmicas antes de cada dosis y proporcionar a los pacientes la Guía para el paciente de BLENREP REMS.
- Los pacientes deben inscribirse en el estudio BLENREP REMS y cumplir con la supervisión.
- Los entornos sanitarios que dispensen BLENREP deben estar certificados en el sistema BLENREP REMS mediante inscripción y deben obtener la autorización antes de la dispensación.
- Los mayoristas y distribuidores deben distribuir BLENREP solo a entornos sanitarios certificados.

Puede encontrar más información en www.BLENREPREMS.com y 1-855-690-9572.

5.3 Trombocitopenia

Se produjo trombocitopenia de cualquier grado en el 100 % de los pacientes del estudio DREAMM-7 [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

Se produjo trombocitopenia de grado 2 en el 10 % de los pacientes, grado 3 en el 29 % de los pacientes y grado 4 en el 45 % de los pacientes. Se produjeron hemorragias clínicamente significativas (grado ≥ 2) en el 7 % de los pacientes con niveles bajos de plaquetas concomitantes (grado 3 o 4).

Monitorizar los hemogramas completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Suspender o reducir la dosis de BLENREP en función de la gravedad [ver Dosis y administración (2.3)].

5.4 Toxicidad embriofetal

Basándose en su mecanismo de acción, BLENREP puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada porque contiene un compuesto genotóxico (el inhibidor de microtúbulos, monometil auristatina F [MMAF]) y se dirige a las células en división activa.

Informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Indicar a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLENREP y durante 4 meses después de la última dosis. Aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLENREP y durante 6 meses después de la última dosis [ver Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otros lugares del etiquetado:

- Toxicidad ocular [ver Advertencias y precauciones (5.1)]
- Trombocitopenia [ver Advertencias y precauciones (5.3)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Mieloma múltiple recidivante o resistente en combinación con bortezomib y dexametasona

La seguridad de BLENREP con bortezomib y dexametasona (n = 242) en comparación con daratumumab con bortezomib y dexametasona (n = 246) se evaluó en DREAMM-7 en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento que recibieron al menos una línea de tratamiento previa [ver Estudios clínicos (14)]. Los pacientes recibieron 2.5 mg/kg de BLENREP de peso corporal real una vez cada 3 semanas en combinación con bortezomib y dexametasona (BVd) durante los primeros 8 ciclos, seguidos de BLENREP en monoterapia o daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) durante los primeros 8 ciclos, seguidos de daratumumab en monoterapia. Entre los pacientes que recibieron BLENREP, el 69 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 55 % estuvo expuesto durante más de un año. No se ha establecido la seguridad de BLENREP en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que recibieron solo una línea previa de tratamiento (n = 125).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50 % de los pacientes que recibieron BVd. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes fueron neumonía (18 %), pirexia (5 %), trombocitopenia (5 %), COVID-19 (5 %), infección de las vías respiratorias altas (4 %), sepsis (4 %), segunda neoplasia maligna primaria (3 %) y anemia (2 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 10 % de los pacientes que recibieron BVd. Las reacciones adversas mortales que se produjeron en >1 paciente fueron neumonía (4 %), sepsis (2 %), COVID-19 (1 %), insuficiencia respiratoria (<1 %) y hemorragia intracraneal (<1 %).

El 17 % de los pacientes suspendieron el tratamiento con BLENREP de forma permanente debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de BLENREP en ≥ 3 % de los pacientes fueron toxicidad ocular (9 %) y neumonía (4 %).

El 78 % de los pacientes interrumpió la administración de BLENREP debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis de BLENREP en ≥ 3 % de los pacientes incluyeron toxicidad ocular basada en los hallazgos de la exploración oftálmica (74 %), visión borrosa (32 %), infección de las vías respiratorias altas (20 %), ojo seco (14 %), fotofobia (14 %), neumonía (14 %), irritación ocular (13 %), COVID-19 (12 %), sensación de cuerpos extraños en los ojos (12 %), dolor ocular (10 %), trombocitopenia (9 %), alteración visual (7 %), cataratas (5 %), y diarrea (4 %) y neutropenia (4 %).

El 36 % de los pacientes experimentaron reducciones de la dosis de BLENREP debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis de BLENREP en ≥ 3 % de los pacientes incluyeron toxicidad ocular según los hallazgos de la exploración oftálmica (30 %), trombocitopenia (14 %) y visión borrosa (10 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron reducción de la BCVA, hallazgos de la exploración corneal, visión borrosa, ojo seco, fotofobia, sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación ocular, infección de las vías respiratorias superiores, hepatotoxicidad, dolor ocular, diarrea, fatiga, neumonía, cataratas y COVID-19. Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 10 %) fueron disminución de las plaquetas, disminución de los linfocitos, disminución de los neutrófilos, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, disminución de los glóbulos blancos y disminución de la hemoglobina.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en DREAMM-7.

Tabla 4. Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento que recibieron BLENREP en DREAMM-7

Reacción adversa ^a	BLENREP + Bortezomib y dexametasona N = 242		Daratumumab + Bortezomib y dexametasona N = 246	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos oculares				
Reducción de la BCVA ^b	89	57	44	9
Resultados de la exploración corneal ^b	86	72	19	3
Visión borrosa	66	22	11	0.8
Ojo seco ^c	51	7	7	0
Fotofobia	47	2	2	0
Sensación de cuerpo extraño en los ojos ^c	44	3	4	0

Iritación ocular	43	5	5	0
Dolor ocular ^c	33	0.8	4	0.4
Cataratas ^c	24	8	14	3
Deterioro visual	11	5	2	0.4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	4	31	4
Náuseas	16	0.8	12	0
Infecciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^{c,d}	38	2	36	2
Neumonía ^{c,d}	26	16	17	5
COVID-19 ^d	24	5	20	2
Trastornos hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^c	33	14	16	2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^c	26	6	27	4
Pirexia ^{c,d}	19	0.4	11	2

BCVA = agudeza visual mejor corregida; BVd = BLENREP + bortezomib y dexametasona;

DVd = daratumumab + bortezomib y dexametasona.

^a Las reacciones adversas, excepto los hallazgos de la exploración oftálmica, se clasificaron de acuerdo con los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos v5.0.

^b Basado en los hallazgos de la exploración oftálmica.

^c El término agrupado incluye otros términos relacionados.

^d Incluye las siguientes reacciones adversas mortales: BVd: neumonía (n = 10), COVID-19 (n = 3), infección de las vías respiratorias altas (n = 1); DVd: neumonía (n = 7), COVID-19 (n = 5), pirexia (n = 1).

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron BVd incluyeron: aumento del lagrimeo, vómitos, diplopía, albuminuria, septicemia, prurito ocular, reacciones relacionadas con la infusión, úlcera corneal (incluidos casos con infección) y neumonitis.

En la Tabla 5 se resumen las anomalías analíticas en DREAMM-7.

Tabla 5. Anomalías de laboratorio seleccionadas (>10 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento que recibieron BLENREP en DREAMM-7

Anomalia analítica	BLENREP + Bortezomib y dexametasona^a		Daratumumab + Bortezomib y dexametasona^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Disminución de las plaquetas	100	74	88	48
Disminución de los linfocitos	90	53	92	56
Disminución de leucocitos	59	11	67	17
Disminución de neutrófilos	52	17	53	13
Disminución de la hemoglobina	51	10	60	12
Bioquímica				
Aumento de aspartato aminotransferasa	88	5	40	0
Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	73	15	44	3
Alanina aminotransferasa elevada	71	5	54	1
Aumento de creatinina	51	2	53	<1
Creatina fosfocinasa elevada	48	3	31	3

BVd = BLENREP + bortezomib y dexametasona; DVd = daratumumab + bortezomib y dexametasona.

^a El denominador utilizado para calcular la tasa osciló entre 238 y 241 (BVd) y entre 243 y 246 (DVd) en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Los síntomas oculares notificados por el paciente se evaluaron mediante los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (PRO-CTCAE) y el Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) de resultados notificados por el paciente.

Las evaluaciones de los PRO-CTCAE se recogieron al inicio y, a continuación, cada 3 semanas hasta la interrupción del tratamiento. Las tasas de finalización en ambos grupos fueron ≥ 90 % al inicio y ≥ 81 % en

puntos temporales posteriores en los que >50 % de los pacientes permanecieron en tratamiento. Las evaluaciones OSDI se recogieron cada 3 semanas hasta la sexta dosis y, a partir de entonces, cada 6 semanas hasta la interrupción del tratamiento con BVd y cada 3 semanas hasta el ciclo 6 y, a partir de entonces, cada 12 semanas hasta la interrupción del tratamiento con DVd. Las tasas de finalización en ambos grupos fueron ≥ 90 % al inicio y ≥ 52 % en puntos temporales posteriores en los que >50 % de los pacientes permanecieron en tratamiento.

En la tabla 6 se resume el síntoma de visión borrosa notificado por el paciente según los criterios PRO-CTCAE.

Tabla 6. Síntoma notificado por el paciente de visión borrosa evaluado mediante los PRO-CTCAE en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente en DREAMM-7

Síntoma (atributo) ^a	Cualquier síntoma antes del tratamiento ^b		Puntuación de 3 o 4 antes del tratamiento ^c		Cualquier síntoma en tratamiento ^{d,e}		Puntuación de 3 o 4 en tratamiento ^{d,f}	
	BVd (%) n = 232	DVd (%) n = 227	BVd (%) n = 232	DVd (%) n = 227	BVd (%) n = 238	DVd (%) n = 239	BVd (%) n = 238	DVd (%) n = 239
Visión borrosa (intensidad)	28	24	<1	2	93	74	55	15

BVd = BLENREP + bortezomib y dexametasona; DVd = daratumumab + bortezomib y dexametasona; PRO-CTCAE = resultados notificados por el paciente criterios de terminología común para acontecimientos adversos.

^a Puntuación del atributo de síntomas definida como gravedad con una puntuación de 0 = “ninguna”; 1 = “leve”; 2 = “moderada”; 3 = “grave”; 4 = “muy grave”.

^b El porcentaje de pacientes cuya puntuación de los síntomas antes del tratamiento fue de 1 a 4.

^c El porcentaje de pacientes cuya puntuación de los síntomas antes del tratamiento fue de 3 o 4.

^d Cantidad de pacientes que proporcionaron al menos una puntuación durante el tratamiento.

^e Porcentaje de pacientes cuya puntuación máxima posterior al inicio fue de 1 a 4 durante el tratamiento.

^f Porcentaje de pacientes cuya puntuación máxima posterior al inicio fue de 3 o 4 durante el tratamiento.

La conducción nocturna se evaluó mediante la OSDI. Al inicio, la proporción de pacientes que notificaron limitaciones al conducir de noche “todo el tiempo” o “la mayor parte del tiempo” durante la última semana fue del 9 % en el grupo de BVd y del 4 % en el grupo de DVd. La proporción de pacientes que notificaron limitaciones al conducir por la noche “todo el tiempo” o “la mayor parte del tiempo” durante la última semana fue mayor en el grupo de BVd en el 47 % en la semana 13 y en el grupo de DVd en el 12 % en la semana 76.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Basándose en su mecanismo de acción, BLENREP puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, porque contiene un compuesto genotóxico (el inhibidor de microtúbulos, MMAF) y se dirige a las células que se dividen activamente [ver *Farmacología clínica* (12.1)], *Toxicología preclínica* (13.1)]. Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana atraviesa la placenta; por lo tanto, belantamab mafodotina blmf tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No hay datos disponibles sobre el uso de

BLNREP en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado al fármaco. No se realizaron estudios de reproducción animal con BLNREP. Informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales: No se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con belantamab mafodotina blmf. El componente citotóxico de BLNREP, monometil auristatina F unida mediante un conector maleimidocaproílico (maleimidocaproyl monomethyl auristatin F, mcMMAF), altera la función de los microtúbulos, es genotóxico y puede ser tóxico para las células que se dividen rápidamente, lo que sugiere que tiene el potencial de causar toxicidad embriofetal.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de belantamab mafodotina blmf en la leche materna ni sobre los efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BLNREP y durante 3 meses después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora

BLNREP puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BLNREP.

Anticoncepción

Mujeres: Indicar a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLNREP y durante 4 meses después de la última dosis.

Hombres: Debido al potencial de genotoxicidad, aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLNREP y durante 6 meses después de la última dosis [*ver Toxicología preclínica (13.1)*].

Infertilidad

Basándose en los hallazgos en estudios con animales, BLNREP puede afectar a la fertilidad en mujeres y hombres. Los efectos no fueron reversibles en ratas macho, pero sí en ratas hembra [*ver Toxicología preclínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BLNREP en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 242 pacientes que recibieron BLENREP en DREAMM-7, 121 pacientes (50 %) tenían 65 años o más y 37 pacientes (15 %) 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad de BLENREP entre los pacientes de 65 años de edad en adelante y los pacientes adultos más jóvenes.

De los 108 pacientes que recibieron BLENREP y se evaluó su eficacia en el estudio DREAMM-7, no hubo un número suficiente de pacientes adultos de edad avanzada para determinar si la eficacia en pacientes de 65 años o más es diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > límite superior de la normalidad [LSN] a ≤ 1.5 veces el LSN y cualquier nivel de aspartato aminotransferasa [AST] o bilirrubina total $\leq$ LSN con AST > LSN).

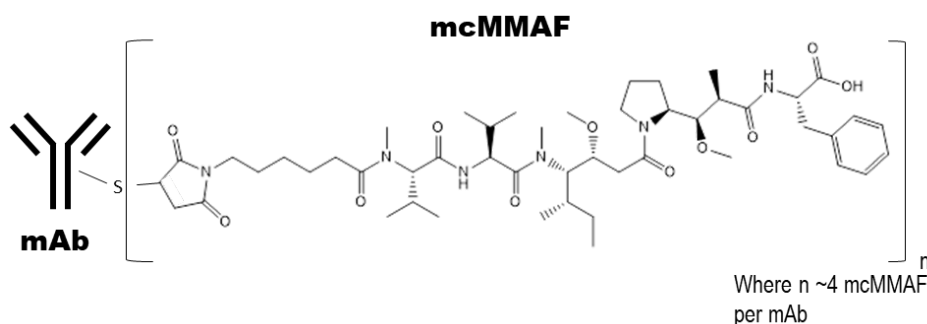
No se ha establecido la dosis recomendada de BLENREP en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

Belantamab mafodotina blmf es un conjugado de anticuerpo dirigido al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) e inhibidor de microtúbulos. Belantamab mafodotina blmf es un conjugado de anticuerpos compuesto por 3 componentes: 1) anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 afucosilado y humanizado unido de forma covalente a 2) el inhibidor de microtúbulos mcMMAF mediante 3) un conector maleimidocaproilo resistente a la proteasa.

El anticuerpo se produce en una estirpe celular de mamíferos (ovario de hámster chino) utilizando tecnología de ADN recombinante y el inhibidor y enlazador de microtúbulos se producen mediante síntesis química.

Aproximadamente 4 moléculas de mafodotina están unidas a cada molécula de anticuerpo. El peso molecular de belantamab mafodotina blmf es de aproximadamente 152 kDa. Belantamab mafodotina blmf tiene la siguiente estructura:



BLENREP (belantamab mafodotina blmf) para inyección es un polvo liofilizado estéril, de blanco a amarillo, sin conservantes, en un vial de dosis única para reconstitución y dilución posterior antes del uso por vía intravenosa. BLENREP se suministra en forma de 70 mg por vial y requiere reconstitución con 1.4 ml de agua estéril para inyección, USP, para obtener una concentración de 50 mg/ml. Cada ml de solución reconstituida contiene belantamab mafodotina blmf (50 mg) y los ingredientes inactivos, ácido cítrico monohidrato

(0.46 mg), edetato disódico (0.017 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), citrato de sodio (5.88 mg) y trehalosa (68.4 mg). El pH de la solución reconstituida es de 6.2.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Belantamab mafodotina blmf es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF). El componente de anticuerpo es una IgG1 afucosilada dirigida contra el BCMA, una proteína expresada en linfocitos B normales y células de mieloma múltiple. El componente de molécula pequeña es mcMMAF, un inhibidor de microtúbulos. Al unirse a BCMA, belantamab mafodotina blmf se internaliza, y posteriormente se libera el agente citotóxico [cisteína–maleimidocaproil monometil auristatina F (cys-mcMMAF)] mediante escisión proteolítica. El cys-mcMMAF liberado interrumpe intracelularmente la red de microtúbulos, lo que provoca la interrupción del ciclo celular y la apoptosis.

Belantamab mafodotina blmf tuvo actividad antitumoral en las células del mieloma múltiple y mediaba en la destrucción de las células tumorales a través de la apoptosis inducida por cys-mcMMAF, así como por la lisis de las células tumorales mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

12.2 Farmacodinámica

Relaciones exposición-respuesta

Cuando se utilizó BLENREP en combinación con Vd, una mayor exposición a belantamab mafodotina blmf en el ciclo 1 se asoció a una mayor incidencia de algunas reacciones adversas de seguridad (p. ej., hallazgos de exámenes corneales de grado ≥ 2).

Electrofisiología cardíaca

Belantamab mafodotina blmf no tuvo ninguna prolongación significativa del QT_c (>10 ms) con la dosis recomendada.

12.3 Farmacocinética

Belantamab mafodotina blmf mostró una farmacocinética proporcional a la dosis, con una disminución gradual del aclaramiento a lo largo del tiempo. Después de una duración prevista de la infusión de 30 minutos, las concentraciones plasmáticas máximas de belantamab mafodotina blmf se produjeron al final de la infusión o poco después. La acumulación de belantamab mafodotina blmf fue de mínima a moderada para el CAF (la proporción entre el ciclo 3 y el ciclo 1 fue de 1.13 para el C_{máx} y de 1.58 para el AUC), según se observó con una pauta posológica de cada 3 semanas.

En la Tabla 7 se describe la farmacocinética de belantamab mafodotina blmf para la dosis de 2.5 mg/kg el ciclo 1 al final de los primeros intervalos de 3 semanas.

Tabla 7. Resumen de los parámetros farmacocinéticos^a

	AUC ^b	C _{máx}	C _{tau}
CAF (%)	3,950 mcg•h/ml (30.6)	43.7 mcg/ml (22.1)	2.03 mcg/ml (62.5)
cys-mcMMAF (%)	94.2 ng•h/ml (42.3)	0.976 ng/ml (45.3)	—

CAF = conjugado anticuerpo-fármaco; AUC = área bajo la curva; C_{máx} = concentración plasmática máxima; C_{tau} = concentración al final de un intervalo de administración.

^a Datos presentados como media geométrica (CV%).

^b El AUC para el CAF es AUC_(0-21 días) y para cys-mcMMAF es AUC_(0-7 días).

Distribución

In vitro, cys-mcMMAF mostró una baja unión a proteínas (70 % no ligada a una concentración de 5 ng/ml) en plasma humano.

La media geométrica (CV%) del volumen de distribución en equilibrio dinámico de belantamab mafodotina blmf fue de 10.8 l (22.2 %).

Eliminación

La media geométrica (CV%) del aclaramiento sistémico (CL) inicial de belantamab mafodotina blmf (CAF) fue de 0.901 l/día (40 %) y la semivida de eliminación fue de 13 días (26 %). Después del tratamiento, el CL en estado estacionario fue de 0.605 l/día (43 %) o aproximadamente un 33 % inferior al CL sistémico inicial con una semivida de eliminación de 17 días (31 %).

La fracción de cys-mcMMAF intacto excretado en la orina fue de aproximadamente el 18 % de la dosis en el ciclo 1, sin indicios de otros metabolitos relacionados con mcMMAF.

Metabolismo: Se espera que la parte de anticuerpo monoclonal de belantamab mafodotina blmf se someta a proteólisis a péptidos pequeños y aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas ubicuas. Cys-mcMMAF tuvo un aclaramiento metabólico limitado en estudios de incubación de fracción S9 hepática humana.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de belantamab mafodotina-blmf según la edad (de 32 a 89 años), el sexo, la raza (blanca frente a negra frente a asiática), el peso corporal (de 37 a 170 kg), la insuficiencia renal de leve a grave y la insuficiencia renal (TFGe <30 ml/min) o la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >LSN a ≤1.5 × LSN y cualquier AST o bilirrubina total ≤LSN con AST >LSN).

Se desconocen los efectos de una insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1.5 × LSN a ≤3 × LSN y cualquier AST) o grave (bilirrubina total >3 × LSN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de belantamab mafodotina blmf.

Estudios in vitro:

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Cys-mcMMAF no es un inhibidor, un inductor ni un sustrato sensible de las enzimas del citocromo P450.

Sistemas transportadores: Cys-mcMMAF es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3, proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP)1, MRP2 y MRP3, bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y un posible sustrato de la glicoproteína P (P-gp).

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco (AAF) en otros estudios, incluidos los de BLENREP o de otros productos de belantamab mafodotina-blmf.

En los estudios de tratamiento combinado, el 3 % de los pacientes (15/515) dieron positivo para los AAF de belantamab mafodotina-blmf surgidos durante el tratamiento. De los 15 pacientes que dieron positivo para AAF, 2 pacientes dieron positivo para anticuerpos neutralizantes anti-belantamab mafodotina blmf.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con belantamab mafodotina blmf.

Belantamab mafodotina blmf fue genotóxico en un ensayo de micronúcleos in vitro en linfocitos humanos a través de un mecanismo aneugénico. Estos resultados son coherentes con el efecto farmacológico de la unión del MMAF a la tubulina, lo que provoca la despolimerización de los microtúbulos, lo que provoca la desorganización del huso durante la división celular. El cys-mcMMAF no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames), el ensayo de mutación frontal del linfoma de ratón L5178Y o el ensayo de micronúcleos en médula ósea en ratas in vivo.

No se han realizado estudios de fertilidad con belantamab mafodotina blmf. Los resultados de los estudios de toxicidad de dosis repetidas con la administración intravenosa de belantamab mafodotina blmf en ratas indican la posibilidad de deterioro de la función reproductora y la fertilidad en machos y hembras. En ratas, la administración semanal durante 3 semanas a dosis ≥ 10 mg/kg (aproximadamente 5 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos [maximum recommended human dose, MRHD] de 2.5 mg/kg según el AUC) dio lugar a degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos en los testículos y folículos novulatorios luteinizados en los ovarios. Los hallazgos en las mujeres fueron reversibles; los hallazgos en los testículos no fueron reversibles al final del periodo de recuperación de 12 semanas con administración semanal o cuando se administraron cada 3 semanas durante 13 semanas a dosis ≥ 10 mg/kg. En monos macho, la dosis más alta probada de 10 mg/kg (aproximadamente 5 veces la exposición en la MRHD según el AUC) administrada semanalmente durante 13 semanas dio lugar a una degeneración de los túbulos seminíferos en los testículos que se revirtió completamente después del periodo de recuperación de 12 semanas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma múltiple recidivante o resistente en combinación con bortezomib y dexametasona

La eficacia de BLENREP en combinación con bortezomib y dexametasona (BVD) en comparación con daratumumab, bortezomib y dexametasona (DVD) se evaluó en DREAMM-7 (NCT04246047), un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico en pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o resistente al

tratamiento. Los pacientes recibieron al menos una línea previa de tratamiento y presentaron progresión de la enfermedad documentada durante o después de su línea de tratamiento más reciente. Se excluyó a los pacientes resistentes o intolerantes al daratumumab o bortezomib, o con exposición previa al tratamiento anti-BCMA. Se excluyó a los pacientes con enfermedad corneal existente, excepto queratopatía punteada leve.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a los siguientes grupos de tratamiento:

- BLENREP 2.5 mg/kg (i.v.) cada 3 semanas el día 1 de cada ciclo de 21 días. Bortezomib 1.3 mg/m² (por vía subcutánea) los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 20 mg (i.v. u oral) el día del tratamiento con bortezomib y el día después de este de los ciclos 1-8 (ciclos de 21 días). A partir del ciclo 9, el tratamiento con BLENREP continuó en monoterapia.
- Daratumumab 16 mg/kg (i.v.) cada semana para los ciclos 1–3 y cada 3 semanas para los ciclos 4–8. Bortezomib 1.3 mg/m² (por vía subcutánea) los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 20 mg (i.v. u oral) el día del tratamiento con bortezomib y el día después de este de los ciclos 1-8 (ciclos de 21 días). A partir del ciclo 9 en adelante, el tratamiento con daratumumab continuó en monoterapia.

El nivel de dosis de dexametasona en cada grupo se redujo a la mitad en pacientes de 75 años o más. El tratamiento con BLENREP o daratumumab continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La eficacia se estableció basándose en la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia general (SG).

Se evaluó la eficacia de un total de 217 pacientes que recibieron al menos dos líneas previas de tratamiento, incluido un inhibidor del proteasoma y agente inmunomodulador: 108 en el grupo de BVd y 109 en el grupo de DVd. Los datos demográficos y las características iniciales fueron similares entre los grupos. La mediana de edad fue de 65 años (intervalo: 39 a 86); el 43 % tenían entre 65 y 74 años, el 11 % tenían 75 años o más; el 53 % eran hombres; el 86 % eran blancos, el 11 % asiáticos, el 2 % negros; el estadio R-ISS en la selección era estadio I en el 37 %, el estadio II en el 56 %, el estadio III en el 6 %; se observaron citogenéticas de alto riesgo (presencia de t (11;14), t (14;16) o 17p13del) en el 29 %; y enfermedad extramedular en el 11 %. La mediana del número de líneas de tratamiento previas fue de 3 (intervalo: 2 a 7); el 2 % recibió un anticuerpo monoclonal anti-CD38 previo y el 71 % recibió previamente un trasplante de células madre autólogas. En general, el 19 % de los pacientes eran resistentes a los inhibidores del proteasoma y el 59 % eran resistentes a los agentes inmunomoduladores.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8 y las Figuras 1 y 2.

Tabla 8. Resultados de eficacia de DREAMM-7

	BLNREP + Bortezomib y dexametasona N = 108	Daratumumab + Bortezomib y dexametasona N = 109
Supervivencia sin progresión (SSP)^{a,b,c}		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	42 (39)	73 (67)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^d	31.3 (23.5, NR)	10.4 (7, 13.4)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^e	0.31 (0.21, 0.47)	
Supervivencia global (SG)^{a,f}		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	33 (31)	57 (52)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^d	NR (NR, NR)	35.7 (21.1, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^e	0.49 (0.32, 0.76)	
Tasa de respuesta global (TRG)^{a,b,c,g}, % (IC del 95 %)	81.5 (72.9, 88.3)	56.9 (47, 66.3)
Respuesta completa estricta (RCe), n (%)	15 (13.9)	4 (3.7)
Respuesta completa (RC), n (%)	19 (17.6)	5 (4.6)
Respuesta parcial muy buena (RPMB), n (%)	34 (31.5)	23 (21.1)
Respuesta parcial (RP), n (%)	20 (18.5)	30 (27.5)
Tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR)^{a,b,h}, n (%)	25 (23.1)	3 (2.8)
IC del 95 %	(15.6, 32.2)	(0.6, 7.8)
Tasa de negatividad de EMR en pacientes con RC o mejor^{b,h}		
Número de pacientes con RC o mejor	34	9
Tasa de negatividad de EMR, n (%)	25 (73.5)	3 (33.3)
(IC del 95 %)	(55.6, 87.1)	(7.5, 70.1)

NR = no alcanzado (not reached).

^a Basado en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador.

^b Mediana de seguimiento de 27.9 meses.

^c La respuesta se basó en el Comité de Revisión Independiente según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma.

^d Por el método Brookmeyer y Crowley.

^e Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.

^f Mediana de seguimiento de 38.7 meses.

^g TRG: RCe + RC + RPMB + RP.

^h Evaluado mediante un ensayo de secuenciación de nueva generación (clonoSEQ) en un umbral de 10^{-5} .

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en DREAMM-7

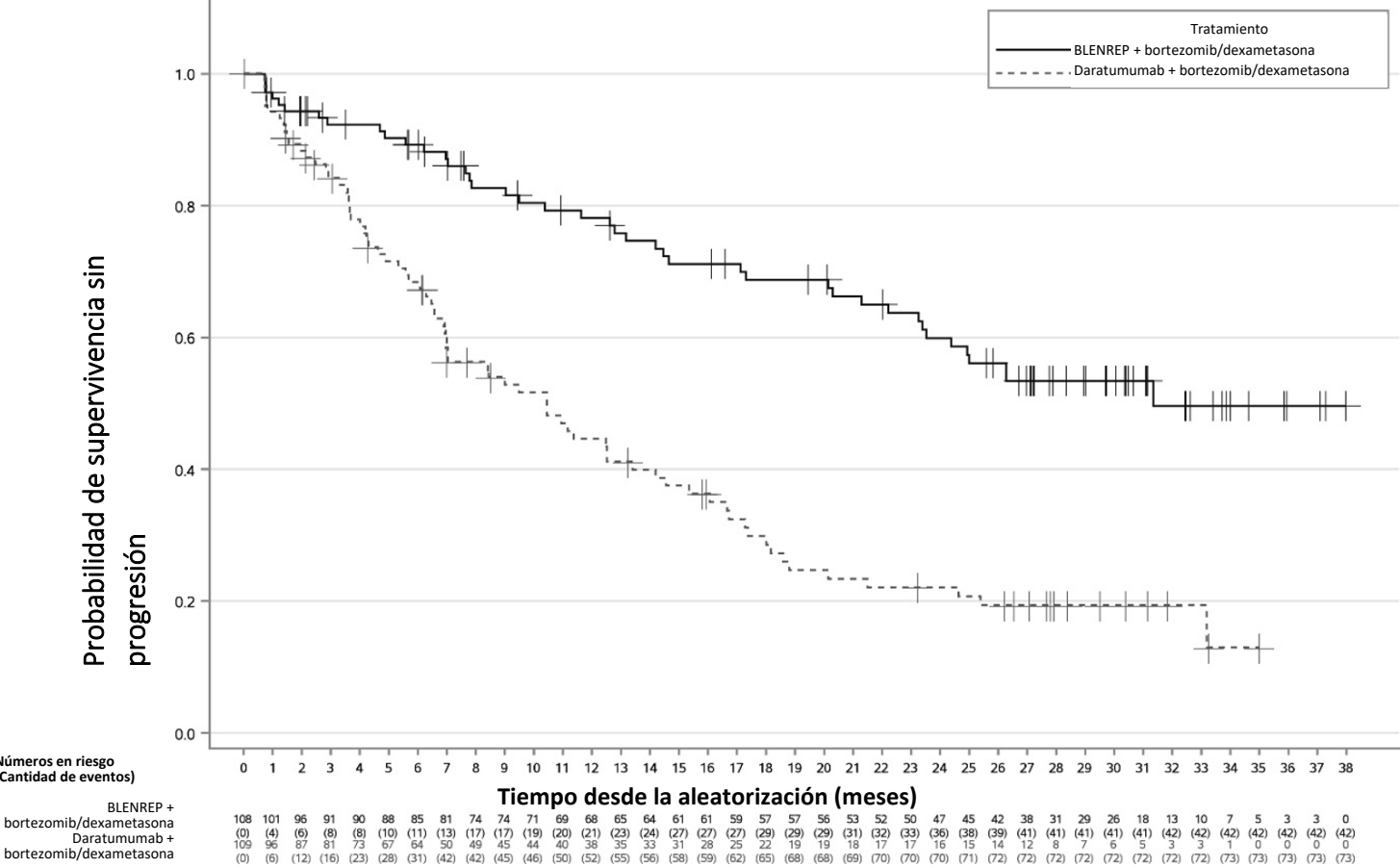
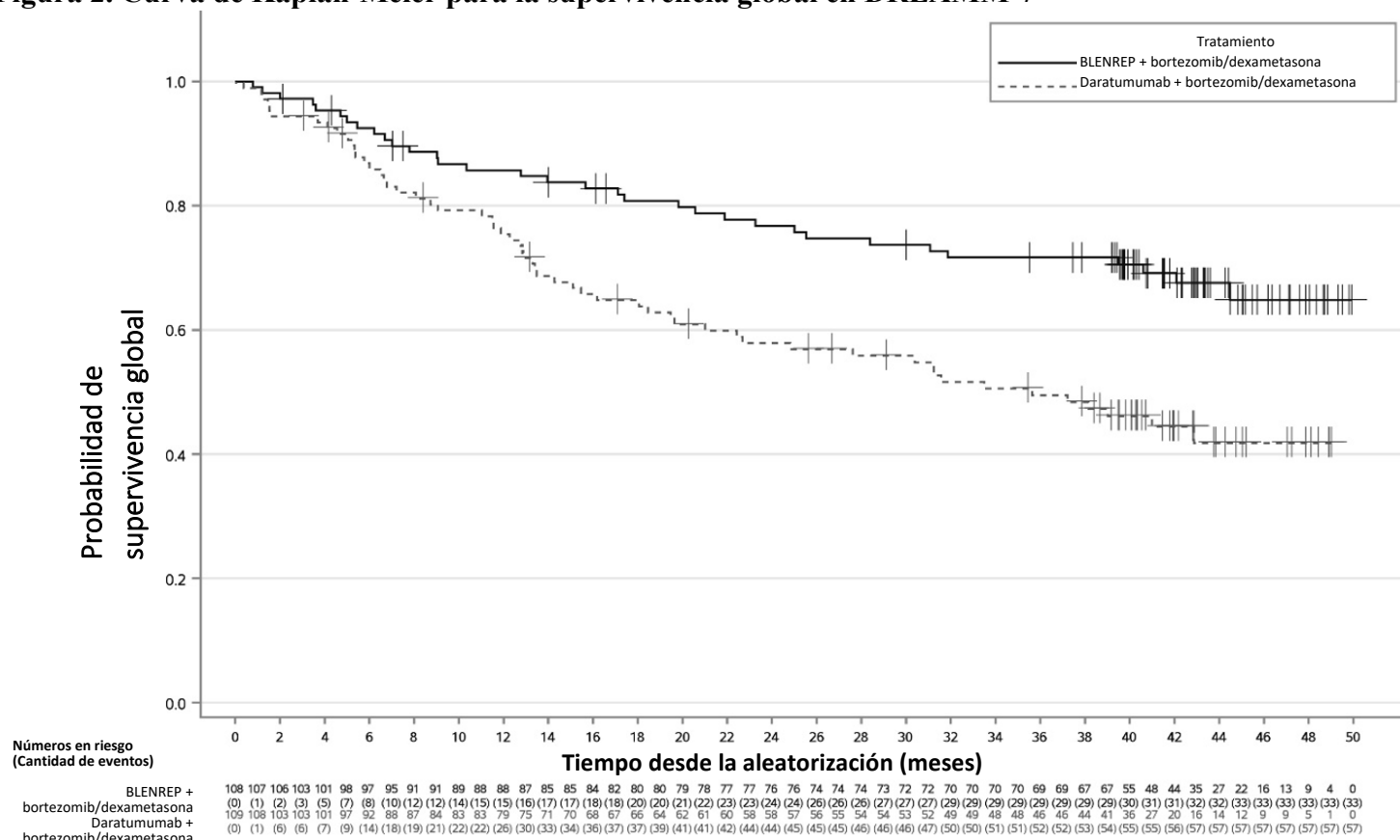


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en DREAMM-7



En los pacientes que alcanzaron respuesta, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1.43 meses (intervalo: 0.7 a 8.4 meses) en el grupo de BVd y de 1.03 meses (intervalo: 0.7 a 11.1 meses) en el grupo de DVd.

15 REFERENCIAS

1. “OSHA Hazardous Drugs.” *OSHA*. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

BLENREP (belantamab mafodotina blmf) para inyección es un polvo liofilizado de blanco a amarillo estéril, sin conservantes para su reconstitución y posterior dilución antes del uso intravenoso.

BLENREP se suministra en una caja con un vial unidosos de 70 mg con tapón de goma (no fabricado con látex de caucho natural) y precinto de aluminio con tapa extraíble (NDC 0173-0913-01).

Conserve los viales refrigerados entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C).

BLENREP es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos de manipulación y eliminación especiales aplicables.¹

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Toxicidad ocular

- Indicar a los pacientes que puede producirse toxicidad ocular durante el tratamiento con BLENREP [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si notan algún síntoma ocular nuevo o empeoramiento de los mismos [ver *Dosis y administración (2.1)*, *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Indicar a los pacientes que se les enviará a un profesional de la oftalmología para que se sometan a exploraciones oftálmicas antes de iniciar el tratamiento con BLENREP, antes de cada dosis, de inmediato para detectar cualquier síntoma ocular nuevo o que empeore y cuando esté clínicamente indicado [ver *Dosis y administración (2.1)*, *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Indicar a los pacientes que administren lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día, comenzando con la primera infusión y continuando hasta el final del tratamiento y que eviten usar lentes de contacto durante todo el tratamiento. Las lentes de contacto de vendaje pueden usarse bajo la dirección de un profesional del cuidado de la visión [ver *Dosis y administración (2.1, 2.3)*, *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Indique a los pacientes que deben tener precaución al conducir u operar maquinaria, ya que BLENREP puede afectar negativamente a su visión [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

ROMPER BLENREP

- Indique a los pacientes que debido al riesgo de toxicidad ocular, BLENREP solo está disponible a través de un programa restringido llamado BLENREP REMS [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Los pacientes deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de toxicidad ocular, inscribirse en el REMS y cumplir con la supervisión continua mediante exámenes oftálmicos. A los pacientes se les dará la Guía para pacientes de BLENREP REMS. Esta guía describe el riesgo de toxicidad ocular con BLENREP [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Trombocitopenia

- Indicar a los pacientes que informen a su médico si desarrollan signos o síntomas de hemorragia [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Toxicidad embriofetal

- Informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Indicar a las mujeres con capacidad reproductora que informen a su médico de un embarazo conocido o sospechado [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].
- Indicar a las mujeres con capacidad reproductora que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLENREP y durante 4 meses después de la última dosis [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*, *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].
- Indicar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLENREP y durante 6 meses después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*, *Toxicología preclínica (13.1)*].

Lactancia

- Indicar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BLENREP y durante 3 meses después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Infertilidad

- Indicar a hombres y mujeres con capacidad reproductora que BLENREP puede afectar a la fertilidad [*ver Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Neumonitis

- Aconseje a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore a su profesional sanitario [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

Las marcas comerciales son propiedad o licenciadas del grupo de compañías de GSK.



Fabricado por:

GlaxoSmithKline LLC

Filadelfia PA, 19104

N.º de licencia de EE. UU. 1727

Para:

GlaxoSmithKline

Durham, NC 27701

©2025 GSK group of companies or its licensor.

BLP:1PI

GUÍA DEL MEDICAMENTO
BLNREP (BLN-REP)
(belantamab mafodotina blmf)
para inyección, por vía intravenosa

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre BLNREP?

BLNREP puede ocasionar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Problemas oculares.** Los problemas oculares son frecuentes con BLNREP y también pueden ser graves. BLNREP puede causar cambios en la superficie del ojo, lo que puede provocar síntomas de problemas oculares, como:
 - disminución de la visión
 - visión borrosa
 - sequedad ocular
 - sensibilidad a la luz
 - sentir que hay algo en sus ojos
 - irritación ocular
 - dolor en los ojos

También pueden aparecer úlceras en la superficie del ojo (úlceras corneales), incluidas las infecciones, durante el tratamiento con BLNREP.

Informe a su médico de inmediato si nota algún síntoma ocular nuevo o que empeora durante el tratamiento con BLNREP.

Su profesional sanitario le derivará a un especialista en oftalmología (como un oftalmólogo u optometrista) para que le examine los ojos antes de iniciar el tratamiento, antes de recibir cada dosis de BLNREP y según sea necesario para cualquier problema ocular nuevo o que empeore. **Es importante que usted:**

- Acuda a todas sus citas de oftalmología porque pueden producirse algunos cambios sin síntomas y es posible que solo se vean en una exploración ocular.
- Utilice lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día empezando con su primera infusión y continuando hasta el final del tratamiento con BLNREP.
- Evite usar lentes de contacto durante el tratamiento con BLNREP a menos que se lo indique su oftalmólogo.
- Tenga cuidado al conducir u operar maquinaria, ya que BLNREP puede causar cambios en su visión.

Debido al riesgo de problemas oculares, BLNREP solo está disponible a través de un programa restringido llamado Evaluación de riesgos y estrategia de mitigación (REMS) de BLNREP. Su profesional sanitario le dará la Guía para el paciente de BLNREP REMS, que describe el riesgo de problemas oculares, y le explicará el programa REMS. Para recibir BLNREP, debe inscribirse en el programa REMS y someterse a exploraciones oculares durante el tratamiento. Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BLNREP?**” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es BLNREP?

BLNREP es un medicamento de venta con receta que se utiliza en combinación con los medicamentos bortezomib y dexametasona para tratar a adultos con mieloma múltiple que:

- han recibido al menos 2 tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador; y
- su cáncer ha reaparecido o no ha respondido a un tratamiento previo.

Se desconoce si BLNREP es seguro y eficaz en niños.

Antes de recibir BLNREP, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene o ha tenido problemas de visión u oculares.
- tiene o ha tenido problemas hemorrágicos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. BLENREP puede dañar al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico le hará una prueba de embarazo antes de que comience el tratamiento con BLENREP.
- Use un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con BLENREP y durante los 4 meses posteriores a la última dosis. Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este período.
- Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada o cree que podría estarlo durante el tratamiento con BLENREP.

Varones con parejas femeninas que pueden quedarse embarazadas:

- Use un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con BLENREP y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si BLENREP pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con BLENREP y durante 3 meses después de la última dosis.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré BLENREP?

- Su profesional sanitario le administrará BLENREP en forma de infusión en vena durante unos 30 minutos.
- BLENREP se administra normalmente cada 3 semanas.
- Su profesional sanitario decidirá cuántos tratamientos necesitará.
- Si no acude a alguna cita, llame a su profesional sanitario lo antes posible para reprogramarla.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BLENREP?

BLENREP puede ocasionar efectos secundarios graves, que incluyen:

- Consulte “**Problemas oculares**” en “**¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre BLENREP?**”
- **La disminución de las plaquetas (trombocitopenia)** es frecuente con BLENREP y también puede ser grave. Las plaquetas son un tipo de célula sanguínea que ayuda a la sangre a coagularse. Su proveedor de atención médica comprobará sus recuentos sanguíneos antes de que comience el tratamiento con BLENREP y durante el tratamiento según sea necesario. Informe a su médico si tiene alguna hemorragia o hematomas durante el tratamiento con BLENREP.

Los efectos secundarios más frecuentes de BLENREP cuando se administra con bortezomib y dexametasona incluyen:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Consulte “Problemas oculares” en el apartado “¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre BLENREP?” • infección de las vías respiratorias superiores • problemas hepáticos • diarrea | <ul style="list-style-type: none"> • cansancio • neumonía • catarata • COVID-19 |
|--|---|

Los resultados anómalos de los análisis de sangre graves más frecuentes durante el tratamiento con BLENREP incluyen disminuciones de plaquetas, glóbulos blancos y hemoglobina, y aumentos de ciertas enzimas hepáticas.

Informe a su profesional de la salud de inmediato si presenta signos o síntomas nuevos o que empeoran de problemas pulmonares, incluidos dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos.

Su médico puede disminuir su dosis, interrumpir temporalmente o interrumpir completamente el tratamiento con BLENREP si experimenta efectos secundarios graves.

BLENREP puede afectar a la fertilidad en hombres y mujeres, lo que puede afectar a su capacidad para tener hijos.

Hable con su profesional sanitario si esto le preocupa.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de BLENREP.

Llame a su médico para que le asesore acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de BLENREP.

En ocasiones, los medicamentos se prescriben para fines distintos de los indicados en la Guía del medicamento.

Puede pedir a su farmacéutico o profesional sanitario información sobre BLENREP escrita para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de BLENREP?

Principio activo: belantamab mafodotina blmf

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidrato, edetato disódico, polisorbato 80, citrato de sodio y trehalosa.



Fabricado por:
GlaxoSmithKline LLC
Filadelfia PA, 19104
N.º de licencia de EE. UU. 1727

Para:
GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701
©2025 GSK group of companies or its licensor.
BLP:1 mg

Para obtener más información, llame a GlaxoSmithKline (GSK) al 1-888-825-5249.

Las marcas comerciales son propiedad o licenciadas del grupo de compañías de GSK.

Esta guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 10/2025