



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-228-19-5

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-228-19-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

.CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una extensión de la autorización para la especialidad medicinal BENLYSTA autorizada según Certificado N° 56.675, que será comercializada en la República Argentina.

Que la extensión solicitada implica la inscripción de una indicación con una nueva forma farmacéutica y vía de administración para la especialidad medicinal citada en el apartado precedente.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto BENLYSTA /BELIMUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva forma farmacéutica y vía de administración el producto cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción la nueva indicación con una nueva forma farmacéutica y vía de administración para el producto BENLYSTA.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que

se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico GlaxoSmithKline Argentina S.A deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante esta Administración los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo, 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar la autorización efectiva de comercialización del producto notificando a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente, 7) A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada precedentemente, GlaxoSmithKline Argentina S.A deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el INAME.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto BENLYSTA / BELIMUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la nueva indicación con nueva vía de administración y forma farmacéutica para la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

.Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., para la especialidad medicinal de nombre comercial BENLYSTA y nombre genérico BELIMUMAB, inscrita en el REM mediante Certificado N°: 56.675, la nueva indicación, vía de administración y forma farmacéutica según los Datos Identificatorios Característicos que se incluyen en el Anexo IF-2020-29058005-APN-DECBR#ANMAT de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese los textos de rótulos que constan como IF-2020-28966167-APN-DECBR#ANMAT, IF-2020-28966333-APN-DECBR#ANMAT para rótulos primarios; IF-2020-28966476-APN-DECBR#ANMAT e IF-2020-28966569-APN-DECBR#ANMAT para rótulos secundarios.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de prospecto que consta como IF-2020-28965987-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta como IF-2020-28965670-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de los nuevos Datos Identificatorios Característicos del producto que consta como anexo IF-2020-29058005-APN-DECBR#ANMAT de la presente disposición, el que deberá ser anexado al Certificado N° 56.675 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10.- Hágase saber a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 12.- Regístrese. Notifíquese al Interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-228-19-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.05.05 17:48:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.05 17:48:24 -03:00

NUEVOS DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A la nueva indicación, vía de administración y forma farmacéutica para el producto BENLYSTA inscripto en el REM mediante el Certificado N° 56.675 de acuerdo a los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BENLYSTA

Nombre Genérico (IFA/s): BELIMUMAB

Concentración: 200 mg/vial

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

| Principio activo/ Nombre común | Contenido | Unidad de medida |
|---|------------------|-------------------------|
| Belimumab | 200 | mg |

| Excipiente | Contenido | Unidad de medida |
|-----------------------------|------------------|-------------------------|
| L-arginina clorhidrato | 5,3 | mg |
| L-histidina | 0,65 | mg |
| L-histidina monoclóridato | 1,2 | mg |
| Polisorbato 80 | 0,1 | mg |
| cloruro de sodio | 6,7 | mg |
| Agua para inyectables c.s.p | 1,0 | ml |

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s

Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: Jeringa de vidrio prellenada tipo I con aguja de acero inoxidable ensamblada en un dispositivo autoinyector o Jeringa de vidrio prellenada tipo I con aguja de acero inoxidable con protector de jeringa

Presentaciones: Envases conteniendo 1 y 4 lapiceras prellenadas ó 1 y 4 jeringas prellenadas con protector de aguja

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) meses

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C). No congelar. No agitar. Mantener lejos del calor. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

BENLYSTA puede almacenarse fuera de la heladera hasta 30 °C hasta 12 horas en el envase original. No usar y no colocar nuevamente en heladera si se dejó más de 12 horas sin refrigerar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: Subcutánea

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

BENLYSTA (belimumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo y con autoanticuerpos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

Fabricación del principio activo

- Human Genome Sciences, Inc. (Subsidiaria de propiedad absoluta de GSK). Instalaciones en Belward de fabricación a baja escala (SSM, por sus siglas en inglés). Fabricación / Acondicionamiento / Control de Calidad (físico-químico, biológico, microbiológico-no esterilidad) /Almacenamiento y Distribución -9911 Belward Campus Drive-Rockville, Estados Unidos
- Human Genome Sciences, Inc. (Subsidiaria de propiedad absoluta de GSK). Instalaciones en Belward de fabricación a gran escala (LMS, por sus siglas en inglés). Control de Calidad (físico-químico, biológico)-9911 Belward Campus Drive-Rockville, Estados Unidos

Fabricación del Producto terminado

- Glaxo Operations UK Ltd. Fabricación / Acondicionamiento / Control de Calidad (físico-químico, microbiológico, esterilidad) / Liberación / Almacenamiento y Distribución-Harmire Road-Barnard Castle-County Durham, Reino Unido

- GlaxoSmithKline Medicines Research Centre (laboratorios Centrales de Pruebas biofarmacéuticas)-Gunnels Wood Road-Stevenage-Hertfordshire, Reino Unido.
- Human Genome Sciences, Inc. (Subsidiaria de propiedad absoluta de GSK). Instalaciones en Belward de fabricación a gran escala (LMS, por sus siglas en inglés).-9911 Belward Campus Drive- Rockville, Estados Unidos

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

GlaxoSmithKline Argentina S.A-Carlos Casares 3690-San Fernando-Provincia de Buenos Aires-Argentina

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente N° 1-47-2002-228-19-9



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO NUEVO DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 10:12:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 10:12:57 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable

Vía Subcutánea

1 jeringa prellenada con protector de aguja=1ml (200 mg/ml) Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).

No congelar. No agitar. Mantener lejos del calor.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

Certificado N°.....

Lote / vencimiento:

Logo GlaxoSmithKline



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO ROTULO PRIMARIO JERINGA PRELLENADA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:34:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:34:10 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable

Vía Subcutánea

1 lapicera prellenada=1ml (200 mg/ml)

Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).

No congelar. No agitar. Mantener lejos del calor.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

Certificado N°

Lote / vencimiento:

Logo GlaxoSmithKline



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO ROTULO PRIMARIO LAPICERA PRELLENADA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:36:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:35:34 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable
Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Reino Unido

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada con protector de aguja de BENLYSTA contiene: Belimumab 200 mg; L-arginina clorhidrato 5,3 mg; L-histidina 0,65 mg; L-histidina monoclóhidrato 1,2 mg; polisorbato 80 0,1 mg; cloruro de sodio 6,7 mg; Agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).

No congelar. No agitar. Mantener lejos del calor.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Reino Unido.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote / vencimiento:

Logo GlaxoSmithKline

(*) Envases conteniendo 1 y 4 jeringas prellenadas con protector de aguja.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO ROTULO SECUNDARI JERINGA PRELLENADA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:36:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:36:59 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable
Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Reino Unido

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada lapicera prellenada de BENLYSTA 200 mg contiene:
Belimumab 200 mg; L-arginina clorhidrato 5,3 mg; L-histidina 0,65 mg; L-histidina monoclóridato 1,2 mg; polisorbato 80 0,1 mg; cloruro de sodio 6,7 mg; Agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).
No congelar. No agitar. Mantener lejos del calor.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Reino Unido.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD)
Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Lote / vencimiento:

Logo GlaxoSmithKline

(*) Envases conteniendo 1 y 4 lapiceras prellenadas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO ROTULO SECUNDARIO LAPICERA PRELLENADA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:38:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:37:58 -03:00

BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable
Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Reino Unido

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada lapicera prellenada de BENLYSTA contiene:

Belimumab 200 mg; L-arginina clorhidrato 5,3 mg; L-histidina 0,65 mg; L-histidina monoclóhidrato 1,2 mg; polisorbato 80 0,1 mg; cloruro de sodio 6,7 mg; Agua para inyectables c.s.p.1,0 ml.

Cada jeringa prellenada con protector de aguja de BENLYSTA contiene: Belimumab 200 mg; L-arginina clorhidrato 5,3 mg; L-histidina 0,65 mg; L-histidina monoclóhidrato 1,2 mg; polisorbato 80 0,1 mg; cloruro de sodio 6,7 mg; Agua para inyectables c.s.p.1,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo, Código ATC: L04AA26.

INDICACIONES

BENLYSTA (belimumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo y con autoanticuerpos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar. **Limitaciones de uso**

La eficacia de BENLYSTA no ha sido evaluada en pacientes con nefritis lúpica activa severa ni en el lupus activo severo del sistema nervioso central. BENLYSTA no ha sido estudiado en combinación con otros agentes biológicos ni con ciclofosfamida intravenosa. No se recomienda el uso de BENLYSTA en estas situaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 λ que se une específicamente a la proteína estimulante del linfocito B humano soluble (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa. Belimumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células murinas (NS0). BENLYSTA (belimumab) inyectable es una solución estéril, sin conservantes, clara a opalescente, incolora a amarillo claro para uso subcutáneo. Se suministra mediante una lapicera prellenada o jeringa prellenada con protector de aguja monodosis de 1 ml con un calibre fijo de 27 gauge y una aguja de media pulgada. Cada ml aporta 200 mg de belimumab, L-arginina clorhidrato, L-histidina, L-histidina monoclóhidrato, polisorbato 80, cloruro de sodio y agua para inyectables. La lapicera prellenada y la jeringa prellenada con protector de aguja no están hechas con látex de goma natural.

Mecanismo de acción

BENLYSTA es un inhibidor específico de BLyS que bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de las células B, a su receptor en las células B. BENLYSTA no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, BENLYSTA inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Propiedades Farmacodinámicas

El tratamiento con BENLYSTA redujo significativamente las células CD19+, CD20+, las células B *naïve* y las activadas, y el subconjunto de células B de LES, en la Semana 52. La reducción en el subconjunto de células B *naïve* y células B de LES se observó desde la Semana 8 y se mantuvo hasta la Semana 52. Las células de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales a la Semana 52. No se estableció la relevancia clínica de estos efectos sobre las células B.

En el tratamiento con BENLYSTA se observaron reducciones en IgG y anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc) en la Semana 8 y se mantuvieron hasta la Semana 52. En los pacientes con niveles bajos de complemento en el nivel basal, el tratamiento produjo aumentos del complemento C3 y C4 en la Semana 12 y se mantuvieron hasta la Semana 52. No se estableció en forma definitiva la relevancia clínica de la normalización de estos biomarcadores.

Propiedades Farmacocinéticas

Vía intravenosa

Los parámetros farmacocinéticos que se detallan en la Tabla 1 están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en pacientes con LES luego de la perfusión intravenosa de BENLYSTA 10 mg/kg^a

| Parámetro farmacocinético | Cálculos poblacionales (n=563) |
|---|--------------------------------|
| Concentración máxima (C_{max} , mcg/ml) | 313 |
| Área bajo la curva ($ABC_{0-\infty}$, día•mcg/ml) | 3.083 |
| Vida media de distribución ($t_{1/2}$, días) | 1,8 |
| Vida media de eliminación ($t_{1/2}$, días) | 19,4 |
| Depuración sistémica (CL, ml/día) | 215 |
| Volumen de distribución (V_{ss} , L) | 5 |

^a Se administraron perfusiones intravenosas a intervalos de 2 semanas durante las primeras 3 dosis y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces.

Vía Subcutánea

Los parámetros farmacocinéticos que se detallan en la Tabla 2 están basados en parámetros de población estimados para los 661 pacientes luego de la administración subcutánea de belimumab. El tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima ($C_{máx}$) fue de 2,6 días ($t_{máx}$) después de la administración en estado estacionario. La biodisponibilidad de belimumab fue de aproximadamente el 74%. Con la administración subcutánea semanal, hubo fluctuaciones menores en torno a la concentración promedio (C_{prom} 104 mcg/ml), y la $C_{mín}$ (97 mcg/ml) sólo estuvo apenas por debajo de la C_{prom} .

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos poblacionales luego de la administración subcutánea de BENLYSTA

| Parámetro farmacocinético | Cálculos poblacionales (n=661) |
|---|--------------------------------|
| Concentración máxima (C_{max} , mcg/ml) | 108 |
| Área bajo la curva ($ABC_{0-\infty}$, día•mcg/ml) | 726 |
| Vida media de distribución ($t_{1/2}$, días) | 1,1 |
| Vida media de eliminación ($t_{1/2}$, días) | 18,3 |
| Depuración sistémica (CL, ml/día) | 204 |
| Volumen de distribución (V_{ss} , L) | 5 |

Poblaciones especiales

La siguiente información se basa en el análisis farmacocinético poblacional para la administración de BENLYSTA vía subcutánea.

Edad

La edad no tuvo influencia significativa sobre la farmacocinética de belimumab, donde la mayoría de los sujetos (74%) tenían entre 18 y 45 años de edad. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Se dispone de escasos datos farmacocinéticos sobre pacientes ancianos, ya que menos del 2% de los sujetos incluidos en el análisis farmacocinético tenían 65 años de edad o más (ver **Uso en poblaciones específicas**).

Pacientes de género masculino y femenino

El género no tuvo influencia significativa sobre la farmacocinética de belimumab en la extensa población de mujeres del estudio (85% vía subcutánea y 94% vía intravenosa).

Grupos raciales

La raza no tuvo influencia significativa en la farmacocinética de belimumab. La distribución racial para la administración intravenosa fue del 53% para la raza blanca, 16% para la raza asiática, 16% para los nativos de Alaska/aborígenes estadounidenses y 14% para la raza negra. La distribución racial para la administración subcutánea fue del 61% para la raza blanca, 20% para la raza asiática, 11% para la raza negra y 6 % para los nativos de Alaska/aborígenes estadounidenses.

Peso

El peso corporal y el índice de masa corporal (IMC) no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de belimumab administrado por vía subcutánea. No se recomienda ajustar la dosis según el peso o el IMC en el caso de la administración subcutánea.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, BENLYSTA fue estudiado en un escaso número de pacientes que presentaban insuficiencia renal leve (ClCr ≥ 60 y < 90 ml/min), moderada (ClCr ≥ 30 y < 60 ml/min) y grave (ClCr ≥ 15 y < 30 ml/min): 770 pacientes con insuficiencia renal leve, 261 pacientes con insuficiencia renal moderada y 14 pacientes con insuficiencia renal grave recibieron belimumab por vía intravenosa; 121 pacientes con insuficiencia renal leve y 30 pacientes con insuficiencia renal moderada recibieron belimumab por vía subcutánea (ver **Uso en poblaciones específicas**).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab.

Los niveles basales de ALT y AST no tuvieron influencia significativa sobre la farmacocinética del belimumab (ver **Uso en poblaciones específicas**).

Interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios formales de interacción medicamentosa con BENLYSTA. El uso concomitante de micofenolato, azatioprina, metotrexato, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina e inhibidores HMG-CoA reductasa no influyeron sustancialmente en la farmacocinética de belimumab. La coadministración de esteroides e inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) resultó en un incremento del clearance sistémico de belimumab que no fue clínicamente significativo ya que su magnitud resultó en el rango de la variabilidad normal del clearance. No se evaluó el efecto de belimumab sobre la farmacocinética de otros fármacos.

Estudios clínicos

Experiencia en estudios clínicos para la administración por vía intravenosa

La seguridad y eficacia de BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar fue evaluada en 3 estudios de distribución aleatoria, doble ciego, controlados con placebo en 2.133 pacientes con LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (Estudios 1, 2 y 3). Se excluyeron los pacientes con nefritis lúpica activa severa y con lupus activo severo del SNC.

Los pacientes recibían un régimen de tratamiento estable para LES (tratamiento estándar) consistente en (solo o en combinación): corticosteroides, antipalúdicos, AINEs u otros

inmunosupresores. No se permitía el uso de otros agentes biológicos o de ciclofosfamida intravenosa.

Estudio 1: BENLYSTA 1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg (fase II)

El Estudio 1 enroló a 449 pacientes y evaluó dosis de 1, 4 y 10 mg/kg de BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar durante 52 semanas en pacientes con LES. Los pacientes debían tener un puntaje en la Evaluación Nacional de la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso-Índice de actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (SELENA-SLEDAI, por sus siglas en inglés) ≥ 4 en la visita basal y antecedentes de autoanticuerpos (anticuerpo antinuclear (ANA) y/o anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc)), aunque el 28% de la población tenía autoanticuerpos negativos en la visita basal. Los criterios de valoración coprimarios eran el cambio porcentual del puntaje SELENA-SLEDAI en la Semana 24 y el tiempo transcurrido hasta el primer brote durante 52 semanas. No se observaron diferencias significativas entre cualquiera de los grupos que recibió BENLYSTA y el grupo que recibió placebo. El análisis exploratorio de este estudio identificó un subgrupo de pacientes (72%) con autoanticuerpos positivos, en quienes BENLYSTA pareció ser beneficioso. Los resultados de este estudio brindaron información relevante para el diseño de los Estudios 2 y 3 y facilitaron la selección de la población objetivo y de una indicación limitada a pacientes con LES y autoanticuerpos positivos.

Estudios 2 y 3: BENLYSTA 1 mg/kg y 10 mg/kg (fase III)

Los Estudios 2 y 3 fueron estudios de distribución aleatoria, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con LES, con un diseño similar excepto por la duración; el Estudio 2 (N=819) tuvo una duración de 76 semanas y el Estudio 3 (N=865) tuvo una duración de 52 semanas. Los pacientes elegibles tenían LES activo, definido como un puntaje SELENA-SLEDAI ≥ 6 y resultados positivos en la prueba de autoanticuerpos en la selección. Los pacientes se excluían del estudio si habían recibido alguna vez tratamiento con un agente dirigido contra los linfocitos B o si recibían en la actualidad otros agentes biológicos. No se permitía la ciclofosfamida intravenosa dentro de las 6 semanas previas ni durante el estudio. El Estudio 2 se realizó principalmente en Norteamérica y Europa. El Estudio 3 se realizó en América del Sur, Europa Oriental, Asia y Australia.

Los medicamentos concomitantes basales incluían corticosteroides (Estudio 2: 76%, Estudio 3: 96%), inmunosupresores (Estudio 2: 56%, Estudio 3: 42%; incluyendo azatioprina, metotrexato y micofenolato) y antipalúdicos (Estudio 2: 63%, Estudio 3: 67%). La mayoría de los pacientes (>70%) recibía 2 o más clases de medicamentos para el LES.

En el Estudio 2 y en el Estudio 3, más del 50% de los pacientes presentaba 3 o más sistemas de órganos activos involucrados en la visita basal. Los sistemas de órganos activos más frecuentemente involucrados en la visita basal según el puntaje SELENA-SLEDAI fueron: mucocutáneo (82% en ambos estudios); sistema inmune (Estudio 2: 74%, Estudio 3: 85%); y musculoesquelético (Estudio 2: 73%, Estudio 3: 59%). Menos del 16% de los pacientes tenía algún grado de actividad renal y menos del 7% de los pacientes presentaba actividad en los sistemas vascular, cardiorrespiratorio y SNC.

En la fase de selección, los pacientes fueron estratificados según la severidad de su enfermedad, de acuerdo al puntaje de SELENA-SLEDAI (≤ 9 vs ≥ 10), nivel de proteinuria (< 2 g/24 h vs ≥ 2 g/24 h) y raza (africana o descendiente de indígenas americanos versus otros), y luego fueron asignados aleatoriamente para recibir BENLYSTA 1 mg/kg, BENLYSTA 10 mg/kg o placebo, además del tratamiento estándar. Se administró a los pacientes el medicamento del estudio por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los Días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 48 semanas en el Estudio 3 y durante 72 semanas en el Estudio 2.

El criterio de valoración primario de eficacia fue un criterio compuesto (Índice de Respuesta de LES-4 ó SRI-4) que definió la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes parámetros en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI, y
- ausencia de nuevo compromiso orgánico categorizado como A en la escala British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) o ausencia de 2 nuevos compromisos orgánicos categorizados como B de acuerdo a la escala BILAG, y
- ausencia de empeoramiento (aumento $< 0,30$ puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA, por sus siglas en inglés).

El SRI utiliza la calificación de SELENA-SLEDAI como una medida objetiva de la reducción en la actividad global de la enfermedad; el índice de BILAG se utiliza para garantizar que no haya un empeoramiento significativo en algún sistema de órganos específico; y la PGA se utiliza para garantizar que las mejorías en la actividad de la enfermedad no sean a expensas de la condición global del paciente.

Tanto en el Estudio 2 como en el Estudio 3, la proporción de pacientes con LES que lograron una respuesta SRI-4, según lo definido para el criterio de valoración primario, fue significativamente mayor en el grupo que recibió BENLYSTA 10 mg/kg más el tratamiento estándar que en el grupo que recibió placebo más tratamiento estándar. En ambos estudios, el efecto sobre el SRI-4 en los pacientes que recibieron BENLYSTA 1 mg/kg más el tratamiento estándar no fue significativamente diferente, de forma constante, en comparación con el placebo más tratamiento estándar. No se recomienda la dosis de 1 mg/kg. Las tendencias de las comparaciones entre los grupos de tratamiento para las tasas de respuesta de los componentes individuales del criterio de valoración fueron generalmente consistentes con las del SRI-4 (Tabla 3). En la Semana 76 del Estudio 2, la tasa de respuesta SRI-4 con BENLYSTA 10 mg/kg no fue significativamente diferente de la del placebo (39% y 32%, respectivamente).

Tabla 3: Tasa de respuesta clínica en pacientes con LES luego de la Semana 52 de tratamiento

| Respuesta | Estudio 2 | | | Estudio 3 | | |
|---|---|--|--|---|--|--|
| | Placebo + tratamiento estándar (n=275) | BENLYSTA 1 mg/kg + tratamiento estándar ^b (n=271) | BENLYSTA 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=273) | Placebo + tratamiento estándar (n=287) | BENLYSTA 1 mg/kg + tratamiento estándar ^b (n=288) | BENLYSTA 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=290) |
| Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4) ^a | 34% | 41% (p=0,104) | 43% (p=0,021) | 44% | 51% (p=0,013) | 58% (p <0,001) |
| Relación de probabilidad Odds Ratio (IC 95%) vs placebo | | 1,3 (0,9 ; 1,9) | 1,5 (1,1 ; 2,2) | | 1,6 (1,1 ; 2,2) | 1,8 (1,3 ; 2,6) |
| Componentes del Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4) | | | | | | |
| Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENASLEDAI ≥4 | 36% | 43% | 47% | 46% | 53% | 58% |
| Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG | 65% | 75% | 69% | 73% | 79% | 81% |

| | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA | 63% | 73% | 69% | 69% | 79% | 80% |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

^a En estos análisis, los pacientes que abandonaron el estudio prematuramente o que tuvieron ciertos incrementos en la medicación de base se consideraron como fracasos. En ambos estudios, en comparación con los grupos que recibieron BENLYSTA, una mayor proporción de pacientes con placebo se consideraron fracasos por este motivo.

^b No se recomienda la dosis de 1 mg/kg.

La disminución de la actividad de la enfermedad observada en el SRI-4 se relacionó principalmente con la mejoría de los sistemas de órganos involucrados con mayor frecuencia, sobre todo el mucocutáneo, el musculoesquelético y el sistema inmune.

Efecto en pacientes de raza negra o afroamericana

Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos de la tasa de respuesta SRI-4 en pacientes de raza negra (n=148). La tasa de respuesta SRI-4 en pacientes de raza negra de los grupos que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar fue menor que la del grupo que recibió placebo más tratamiento estándar (22/50 o 44% para placebo, 15/48 o 31% para BENLYSTA 1 mg/kg y 18/50 o 36% para BENLYSTA 10 mg/kg). Aunque no pueden sacarse conclusiones definitivas a partir de estos análisis de subgrupos, deben tomarse precauciones cuando se considere tratar con BENLYSTA a pacientes de raza negra o afroamericana con LES.

Efecto sobre el tratamiento concomitante con esteroides

En el Estudio 2 y en el Estudio 3, el 46% y el 69% de los pacientes, respectivamente, recibían >7,5 mg/día de prednisona en la etapa basal. En ambos estudios, la proporción de pacientes capaces de reducir su dosis promedio de prednisona al menos un 25% hasta ≤7,5 mg/día entre la Semana 40 a la 52, no fue, de manera constante, significativamente diferente para BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar. En el Estudio 2, el 17% de los pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar y el 19% de los pacientes que recibieron BENLYSTA 1 mg/kg más tratamiento estándar lograron este nivel de reducción de los esteroides en comparación con el 13% de los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar. En el Estudio 3, el 19%, 21% y 12% de los pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg, BENLYSTA 1 mg/kg y placebo, respectivamente, más tratamiento estándar logró este nivel de reducción de los esteroides.

Efecto sobre los brotes severos de LES

En los Estudios 2 y 3 se calculó la probabilidad de sufrir un brote severo de LES definido según el Índice de Brotes de LES del SELENA modificado, en el que la modificación excluye brotes severos desencadenados únicamente por un incremento en la calificación de SELENA-SLEDAI a más de 12. En ambos estudios, la proporción de pacientes que tuvieron al menos 1 brote severo durante 52 semanas no fue, de manera constante, significativamente diferente para BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar. En el Estudio 2, el 18% de los pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar y el 16% de los pacientes que recibieron BENLYSTA 1 mg/kg más tratamiento estándar tuvieron un brote severo en comparación con el 24% de los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar. En el Estudio 3, el 14%, 18% y 23% de los pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg, BENLYSTA 1 mg/kg y placebo, respectivamente, más tratamiento estándar tuvo un brote severo.

Experiencia en estudios clínicos por vía subcutánea

La seguridad y eficacia de BENLYSTA administrada por vía subcutánea fue evaluada en un estudio de distribución aleatoria, doble ciego, controlado con placebo en 836 pacientes con LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (Estudio 4). Se excluyeron los pacientes con nefritis lúpica activa severa y con lupus activo severo del SNC. En el estudio (aleatorización 2:1), se evaluó BENLYSTA 200 mg una vez por semana más tratamiento estándar (n=556) en comparación con placebo una vez por semana más tratamiento estándar (n=280) durante 52 semanas en pacientes con LES activo. Los pacientes debían tener un puntaje

de SELENA-SLEDAI ≥ 8 y presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares (ANA) o anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc)) al ingreso del estudio.

No se observaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes entre los grupos de tratamiento. En algunos países, se permitía el tratamiento con un agente dirigido contra los linfocitos B si se había recibido un año o más, antes de la visita basal. De lo contrario, el tratamiento con un agente dirigido contra los linfocitos B no estaba permitido. Los pacientes quedaban excluidos del estudio si en ese momento estaban recibiendo otros agentes biológicos. No se permitía terapia anti-factor de necrosis antitumoral, ciclofosfamida intravenosa, antagonista del receptor de interleuquina-1, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), prednisona >100 mg/día y plasmaféresis en los 3 meses anteriores o durante el estudio.

El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia. Los medicamentos concomitantes de base incluían corticosteroides (86%), antipalúdicos (69%) e inmunosupresores (46%, incluyendo azatioprina, metotrexato y micofenolato). La mayoría de los pacientes (alrededor del 80%) recibían 2 clases o más de medicamentos para el LES.

Más del 50% de los pacientes tenían 3 o más sistemas de órganos activos involucrados al momento de la visita basal. Los sistemas de órganos activos más frecuentemente involucrados en la visita basal según el puntaje SELENA-SLEDAI fueron el mucocutáneo (88%), el musculoesquelético (78%) y el sistema inmune (76%). En general, el 12% de los pacientes presentaba algún grado de actividad renal, y menos del 15% de los pacientes tenía actividad en el sistema vascular, cardiorrespiratorio o SNC. En la fase de selección, los pacientes fueron estratificados según la severidad de la enfermedad, de acuerdo al puntaje de SELENA-SLEDAI (≤ 9 vs ≥ 10), nivel de complemento (C3 y/o C4 bajo frente a otro) y raza (negra frente a otra), y luego se los asignó aleatoriamente para recibir BENLYSTA 200 mg más tratamiento estándar o placebo una vez por semana más tratamiento estándar.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4) en la Semana 52, según se describe en los estudios intravenosos. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron el tiempo hasta el primer brote severo (según el Índice de Brotes de LES del SELENA-SLEDAI modificado) y la proporción de pacientes que recibieron prednisona $>7,5$ mg/día en la visita basal cuya dosis promedio de prednisona disminuyó en $\geq 25\%$ a $\leq 7,5$ mg/día durante las Semanas 40 a la 52.

La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de SRI-4 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar. Las tendencias que comparan los grupos de tratamiento con respecto a la probabilidad de respuesta para los componentes individuales del criterio de valoración concordaron con las de SRI-4 (Tabla 4).

Tabla 4: Tasa de respuesta clínica en pacientes con LES luego de la Semana 52 de tratamiento.

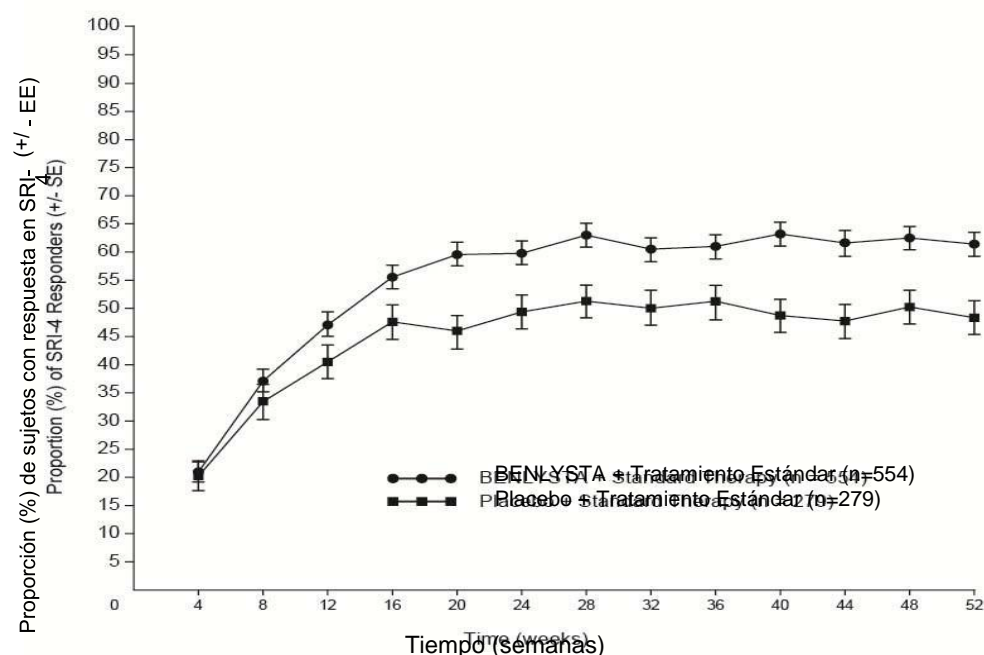
| Respuesta | Placebo + tratamiento estándar (n=279) | BENLYSTA + tratamiento estándar (n=554) |
|--|---|--|
| Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4) ^a | 48% | 61% |
| | | (p=0,0006) |
| Relación de probabilidad Odds Ratio (IC 95%) vs placebo | | 1,7 (1,3 ; 2,3) |
| Componentes del Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4) | | |
| Porcentaje de pacientes con reducción en SELENA-SLEDAI ≥ 4 | 49% | 62% |
| Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG | 74% | 81% |

| | | |
|--|-----|-----|
| Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA | 73% | 81% |
|--|-----|-----|

^aLos pacientes que abandonaron el estudio prematuramente o que tuvieron determinados incrementos en la medicación de base se consideraron como fracasos. Una mayor proporción de pacientes que recibían placebo más tratamiento estándar se consideraron fracasos por este motivo, en comparación con el grupo que recibía BENLYSTA más tratamiento estándar. La disminución de la actividad de la enfermedad observada en el SRI-4 se relacionó principalmente con la mejoría de los sistemas de órganos involucrados con mayor frecuencia, sobre todo el mucocutáneo, el musculoesquelético, el sistema inmune y vascular.

La proporción de sujetos con respuesta en el SRI-4 por visita hasta la Semana 52 se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Proporción (%) de sujetos con respuesta en SRI-4 (+/- error estándar) por visita^a



^a Los mismos pacientes pueden no haber respondido en cada punto temporal.

Efecto en pacientes de raza negra o afroamericana

Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos de la tasa de respuesta SRI-4 en pacientes de raza negra (n=91). La tasa de respuesta SRI-4 fue apenas mayor en pacientes de raza negra que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar (26/58 o 45%) en comparación con el grupo que recibió placebo más tratamiento estándar (13/33 o 39%), no parecieron tener una respuesta diferente a la del resto de la población del estudio y no pueden sacarse conclusiones definitivas a partir de estos análisis de subgrupos.

Deben tomarse precauciones cuando se considere tratar con BENLYSTA a pacientes de raza negra o afroamericana.

Efecto sobre el tratamiento concomitante con esteroides

En la etapa basal del estudio, el 60% de los pacientes recibían >7,5 mg/día de prednisona. El 18% de los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar redujeron su dosis promedio de prednisona al menos un 25% hasta ≤7,5 mg/día entre la Semana 40 a la 52, en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (OR=1,65 [IC del 95%: 0,95; 2,84]).

Efecto sobre los brotes severos de LES

Se calculó la probabilidad de sufrir un brote severo de LES definido según el Índice de Brotes de LES del SELENA-SLEDAI modificado, en el que la modificación excluye brotes severos

desencadenados únicamente por un incremento en la puntuación de SELINA-SLEDAI a más de 12. La proporción de pacientes que tuvieron al menos 1 brote severo durante el estudio fue menor en los pacientes tratados con BENLYSTA más tratamiento estándar (11%) en comparación con aquellos que recibieron placebo más tratamiento estándar (18%).

Los pacientes tratados con BENLYSTA más tratamiento estándar tuvieron un riesgo 49% menor de presentar por lo menos 1 brote severo durante las 52 semanas de observación, en relación con los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar (HR=0,51 [IC del 95%: 0,35; 0,74]). De los pacientes que presentaron un brote severo, la media de tiempo hasta el primer brote severo fue mayor en los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar (171 días versus 118 días).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

BENLYSTA se administra por vía subcutánea en una lapicera prellenada o jeringa prellenada con protector de aguja.

El régimen de dosificación recomendado es de 200 mg una vez por semana administrados en forma de inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. La dosis subcutánea no se calcula en relación al peso del paciente.

En el caso de rotar de terapia intravenosa con BENLYSTA a la administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea 1 a 4 semanas después de la última dosis intravenosa.

Instrucciones para la administración subcutánea

1- Se recomienda que la primera inyección subcutánea de BENLYSTA se realice bajo la supervisión de un profesional de la salud, el cual debe poseer la capacitación adecuada en técnicas de administración subcutánea y conocimiento sobre los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). El paciente o la persona que se designe puede administrar BENLYSTA subcutánea si el profesional de la salud determina que así corresponde.

2- Indicar al paciente o a la persona que se designe que deben seguir los pasos para la administración que se detallan en las **Instrucciones para el Uso**.

3- Indicar al paciente que retire la lapicera prellenada o la jeringa prellenada con protector de aguja de la heladera y la deje reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la inyección subcutánea. No calentar BENLYSTA de ninguna otra manera.

4- Antes de la administración, realizar una inspección visual a través de la ventana de la lapicera prellenada o la jeringa prellenada con protector de aguja a fin de identificar materia particulada o decoloración. La solución de BENLYSTA debe ser de clara a opalescente y de incolora a amarillo claro. No usar BENLYSTA si el producto presenta decoloración o materia particulada. Informar al paciente que no utilice la lapicera prellenada o la jeringa prellenada con protector de aguja de BENLYSTA si golpeó contra una superficie dura.

5- Se aconseja al paciente que use un lugar distinto del cuerpo para la inyección cada semana; no aplicar nunca las inyecciones en zonas donde la piel esté sensible, con moretones, enrojecida o endurecida.

6- Indicar al paciente que administre BENLYSTA 200 mg una vez por semana, preferentemente el mismo día, cada semana.

7- Si se omite una dosis, indicar al paciente que la administre tan pronto como lo recuerde. A partir de ese momento, el paciente puede reanudar la dosis el día habitual de la administración o iniciar un nuevo cronograma semanal a partir del día en que se administró la dosis omitida. No se recomienda administrar 2 dosis el mismo día.

CONTRAINDICACIONES

BENLYSTA está contraindicado en pacientes que han presentado anafilaxia a belimumab.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mortalidad

Durante el período controlado de los estudios clínicos con belimumab intravenoso, se informaron más muertes con BENLYSTA que con placebo. De los 2.133 pacientes incluidos en 3 estudios clínicos, hubo un total de 14 muertes durante los períodos de tratamiento doble ciego y controlado con placebo: 3/675 (0,4%), 5/673 (0,7%), 0/111 (0%) y 6/674 (0,9%) muertes en los grupos que recibieron placebo, BENLYSTA 1 mg/kg, BENLYSTA 4 mg/kg y BENLYSTA 10 mg/kg,

respectivamente. No predominó ninguna causa de muerte. Las etiologías incluyeron infección, enfermedad cardiovascular y suicidio.

En el estudio controlado de BENLYSTA administrado en forma subcutánea (N=836), hubo un total de 5 muertes durante el período de tratamiento controlado con placebo, doble ciego (el 0,7% [2/280] de los pacientes que recibieron placebo y el 0,5% [3/556] de los pacientes que recibieron BENLYSTA). Infección fue la causa de muerte más frecuente.

Infecciones graves

En los pacientes que recibían agentes inmunosupresores, incluyendo BENLYSTA, se reportaron infecciones graves y en algunos casos fatales. Los médicos deben tomar precauciones cuando consideren usar BENLYSTA en pacientes con infecciones severas o crónicas. Considerar interrumpir el tratamiento con BENLYSTA en los pacientes que desarrollen una nueva infección y controlar estrechamente a estos pacientes.

En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en forma intravenosa, la incidencia total de infecciones fue del 71% en los pacientes tratados con BENLYSTA en comparación con el 67% en los pacientes que recibieron placebo. Las infecciones más frecuentes (>5% de los pacientes recibían BENLYSTA) fueron infección de la vía respiratoria alta, infección urinaria, nasofaringitis, sinusitis, bronquitis e influenza. Ocurrieron infecciones graves en el 6,0% de los pacientes tratados con BENLYSTA y en el 5,2% de los pacientes que recibían placebo. Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección urinaria, celulitis y bronquitis. Las infecciones que causaron la interrupción definitiva del tratamiento ocurrieron en el 0,7% de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 1,0% de los pacientes que recibían placebo. Las infecciones que ocasionaron la muerte ocurrieron en el 0,3% (4/1.458) de los pacientes tratados con BENLYSTA y en el 0,1% (1/675) de los pacientes que recibían placebo.

En el estudio controlado de BENLYSTA administrada en forma subcutánea (N=836), la incidencia general de infecciones fue del 55% en los pacientes tratados con BENLYSTA en comparación con el 57% de los pacientes que recibieron placebo (infecciones serias: el 4,1% con BENLYSTA y el 5,4% con placebo). Las infecciones informadas con más frecuencia al administrar BENLYSTA de manera subcutánea fueron similares a las que se informaron al administrar BENLYSTA por vía intravenosa.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En pacientes con LES que recibían inmunosupresores, incluyendo BENLYSTA, se reportaron casos de LMP asociada al virus JC causantes de déficit neurológico, incluyendo casos fatales. Los factores de riesgo de LMP incluyen al tratamiento con inmunosupresores y al deterioro de la función inmune. Considerar el diagnóstico de LMP en todo paciente que presente signos y síntomas neurológicos de comienzo reciente o un deterioro de los mismos y consultar a un neurólogo u otro especialista apropiado según lo indique el cuadro clínico. En pacientes con LMP confirmada, considerar la suspensión del tratamiento inmunosupresor, incluyendo BENLYSTA.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxia y muerte, asociadas con BENLYSTA. En general, estos eventos ocurrieron dentro de algunas horas desde la perfusión; sin embargo, pueden ocurrir más tardíamente. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad no aguda, incluyendo erupción, náuseas, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial, que típicamente ocurrieron hasta una semana después de la última perfusión. En pacientes que habían tolerado las perfusiones previas de BENLYSTA se reportó hipersensibilidad, incluyendo reacciones graves. La información limitada sugiere que los pacientes con antecedentes de alergias a diversos fármacos o de hipersensibilidad significativa pueden tener un riesgo mayor.

En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en forma intravenosa, se reportaron reacciones de hipersensibilidad (que ocurrieron el mismo día de la perfusión) en el 13% (191/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 11% (76/675) de los pacientes que recibían placebo. Se observó anafilaxia en el 0,6% (9/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Las manifestaciones incluyeron hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Debido a la superposición de signos y síntomas, no fue posible distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones a la perfusión en todos los casos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Algunos pacientes (13%) recibieron premedicación, lo que pudo haber mitigado o enmascarado la respuesta de hipersensibilidad; sin embargo, no hay evidencia suficiente para determinar si la

premedicación disminuye la frecuencia o la severidad de las reacciones de hipersensibilidad. BENLYSTA intravenoso debe ser administrado por profesionales de la salud preparados para manejar casos de anafilaxia. En caso de reacciones graves, la administración de BENLYSTA debe interrumpirse de inmediato y debe administrarse el tratamiento médico correspondiente. Debe controlarse a los pacientes durante y por un período de tiempo apropiado luego de la administración intravenosa de BENLYSTA.

En el estudio controlado de BENLYSTA administrado en forma subcutánea (N=836), las reacciones sistémicas de hipersensibilidad fueron similares a las observadas en los estudios clínicos intravenosos.

Debe informarse a los pacientes los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad aguda e instruirlos para buscar atención médica inmediata en caso de ocurrir una reacción.

Reacciones a la perfusión

En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en forma intravenosa, se reportaron eventos adversos asociados con la perfusión (que ocurrieron el mismo día de la perfusión) en el 17% (251/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 15% (99/675) de los pacientes que recibían placebo. Se informaron reacciones graves a la perfusión (excluyendo las reacciones de hipersensibilidad) en el 0,5% de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 0,4% de los pacientes que recibían placebo, que incluyeron bradicardia, mialgia, cefalea, erupción, urticaria e hipotensión. Las reacciones a la perfusión más frecuentes ($\geq 3\%$ de los pacientes que recibían BENLYSTA) fueron cefalea, náuseas y reacciones cutáneas. Debido a la superposición de signos y síntomas, no fue posible distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones a la perfusión en todos los casos (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES - Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia**). Algunos pacientes (13%) recibieron premedicación, lo que pudo haber mitigado o enmascarado la reacción a la perfusión; sin embargo, no hay evidencia suficiente como para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la severidad de las reacciones a la perfusión (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

BENLYSTA intravenoso debe ser administrado por profesionales de la salud preparados para manejar las reacciones a la perfusión. La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la perfusión. Los profesionales de la salud deben conocer el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, las cuales pueden presentarse como reacciones a la perfusión, y controlar estrechamente a los pacientes.

Depresión y suicidio

En los estudios clínicos controlados, los eventos psiquiátricos (depresión, ideación y conducta suicida) se han notificado con más frecuencia en pacientes que reciben BENLYSTA. Los médicos deben evaluar el riesgo de depresión y suicidio teniendo en cuenta el antecedente del paciente, el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los pacientes que reciben BENLYSTA (o las personas que los cuidan) deben recibir instrucciones para comunicarse con el profesional médico si experimentan empeoramiento o nuevos síntomas de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas u otros cambios de humor. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA debe evaluarse para los pacientes que desarrollan dichos síntomas.

En estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en forma intravenosa (N=2,133), se reportaron eventos psiquiátricos más frecuentemente con BENLYSTA (16%) que con placebo (12%), principalmente relacionados a depresión (6,3% con BENLYSTA; 4,7% con placebo), insomnio (6,0% con BENLYSTA; 5,3% con placebo) y ansiedad (3,9% con BENLYSTA; 2,8% con placebo). Se informaron eventos psiquiátricos graves en el 0,8% (12/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y 0,4% (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Se informó depresión grave en el 0,4% (6/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 0,1% (1/675) de los pacientes que recibían placebo. En los pacientes que recibían BENLYSTA se reportaron 2 suicidios (0,1%) (uno con 10 mg/kg y uno con 1 mg/kg).

En un estudio post comercialización, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa (N=4.003), se informaron eventos psiquiátricos graves en el 1,0% (20/2.002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,3% (6/2.001) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión grave en el 0,3% (7/2.002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0,1% (1/2.001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención de suicidio fue

del 0,7% (15/2.002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y del 0,2% (5/2.001) de los pacientes que recibieron placebo. En la Escala de Clasificación de Gravedad de Suicidio de Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés), el 2,4% (48/1.974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA reportaron una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2,0% (39/1.988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos anteriores no excluyeron a los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En un estudio controlado de BENLYSTA 200 mg administrado en forma subcutánea (N=836) que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos en el 6% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 11% de los pacientes que recibieron placebo. Se informaron eventos relacionados con depresión en el 2,7% (15/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 3,6% (10/280) de los pacientes que recibieron placebo. Se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0,2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. No se informaron eventos serios ni suicidios relacionados con depresión en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1,3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 0,7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Enfermedades malignas

Se desconoce el impacto del tratamiento de BENLYSTA sobre el desarrollo de enfermedades malignas.

En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en forma intravenosa, se reportaron enfermedades malignas (incluyendo cáncer cutáneo distinto del melanoma) en el 0,4% de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 0,4% de los pacientes que recibían placebo. En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en forma intravenosa, se observaron enfermedades malignas, excluyendo cáncer cutáneo distinto del melanoma, en el 0,2% (3/1.458) y en el 0,3% (2/675) de los pacientes que recibían BENLYSTA y placebo, respectivamente. En el estudio clínico controlado de BENLYSTA administrado en forma subcutánea (N=836), los datos fueron similares. El mecanismo de acción de BENLYSTA podría aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades malignas.

Inmunización

No deben administrarse vacunas a microorganismos vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas a microorganismos vivos a pacientes que recibieron BENLYSTA ni sobre el efecto de BENLYSTA sobre las nuevas inmunizaciones. Dado su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a la inmunización.

Uso concomitante con otros tratamientos biológicos o con ciclofosfamida intravenosa

BENLYSTA no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos biológicos incluidas terapias dirigidas a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de BENLYSTA en combinación con otros tratamientos biológicos ni con ciclofosfamida intravenosa.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos de pacientes con LES, BENLYSTA se administró concomitantemente con otros fármacos, incluyendo corticosteroides, antipalúdicos, agentes inmunomoduladores e inmunosupresores (incluyendo azatioprina, metotrexato y micofenolato), antihipertensivos de la vía de la angiotensina, inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas) y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) sin evidencia de efectos significativos sobre la farmacocinética de belimumab. No se ha evaluado el efecto de belimumab sobre la farmacocinética de otros fármacos (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar la posibilidad de carcinogenicidad de belimumab.

No se evaluaron los efectos sobre la fertilidad en forma directa en machos y hembras en los estudios en animales.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Resumen del riesgo

Existen datos relativos al uso de BENLYSTA en mujeres embarazadas a partir de estudios formales, informes de casos publicados y vigilancia postcomercialización, los cuales son insuficientes para determinar si existe un riesgo asociado al fármaco de presentar defectos congénitos o abortos espontáneos. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con LES (ver **Consideraciones clínicas**).

Los anticuerpos monoclonales, como belimumab, pueden atravesar la placenta durante el tercer trimestre de embarazo y pueden afectar la respuesta inmune del bebé, expuesto dentro del útero (ver **Consideraciones clínicas**). En un estudio en animales, embrio-fetal combinado y pre y posnatal con monos que recibieron belimumab por administración intravenosa, no hubo evidencia de daños fetales con exposiciones aproximadamente 9 veces (sobre la base de la administración intravenosa) y 20 veces (sobre la base de la administración subcutánea) la exposición a la "dosis humana máxima recomendada" (MRHD, por sus siglas en inglés). Los hallazgos relacionados con belimumab en fetos y/o lactantes de mono incluyeron reducciones en el recuento de células B, reducciones en la densidad de linfocitos B en el tejido linfóide del bazo y ganglios linfáticos y títulos alterados de IgG e IgM. El nivel sin efectos adversos (NOAEL) no fue identificado para estos hallazgos; sin embargo, fueron reversibles dentro de los 3 a 12 meses después de que el fármaco fue discontinuado (ver *Datos en animales*). Sobre la base de datos de animales y el mecanismo de acción de belimumab, el sistema inmunológico en los lactantes de las madres tratadas puede verse afectado negativamente. Se desconoce, basándose en los datos disponibles, si los efectos inmunológicos, de identificarse, son reversibles (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Se desconoce el riesgo estimado general de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población señalada. Todos los embarazos tienen riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otra evolución adversa. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo conocido de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad:

Las mujeres embarazadas con LES presentan un mayor riesgo de evolución adversa del embarazo, como empeoramiento de la enfermedad subyacente, nacimiento prematuro, aborto espontáneo y restricción del crecimiento intrauterino. La nefritis lúpica materna aumenta el riesgo de hipertensión y preeclampsia/eclampsia. El paso de autoanticuerpos maternos a través de la placenta puede resultar en consecuencias neonatales adversas, incluyendo lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito.

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales:

Los anticuerpos monoclonales son transportados en forma creciente a través de la placenta a medida que avanza el embarazo, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre. Deben considerarse los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas a virus vivo o atenuado a los lactantes expuestos a BENLYSTA en el útero. Monitorear a los recién nacidos de madres tratadas, para buscar la reducción de células B y otras disfunciones inmunitarias (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado embrio-fetal y pre y posnatal, los monos cynomolgus preñados recibieron belimumab en dosis intravenosas de 0, 5 ó 150 mg/kg cada 2 semanas desde la confirmación del embarazo durante los Días de Gestación (GD) 20 a 22, a lo largo del período de organogénesis (hasta aproximadamente GD 50), y continuando el día de la cesárea programada (GD 150 -tercer trimestre tardío-) o el día del parto. No hubo evidencia de toxicidad materna, efectos sobre la supervivencia embriofetal y del lactante o anomalías estructurales a la exposición

aproximadamente 9 veces la exposición en el MRHD de 10 mg/kg por vía intravenosa o 20 veces la exposición en el MRHD de 200 mg por vía subcutánea (sobre una base ABC en animales con dosis intravenosas maternas hasta 150 mg/kg). Los hallazgos relacionados con belimumab en madres incluyeron reducciones en el número de células B inmaduras y maduras y en fetos y/o lactantes incluyeron reducciones del conteo de células B inmaduras y maduras, reducciones en la densidad de linfocitos B de tejido linfoide en el bazo y ganglios linfáticos, peso reducido del bazo, títulos incrementados de IgG, y títulos reducidos de IgM. El conteo de células B en monos lactantes expuestos a belimumab en el útero se recuperó a los 3 meses de edad y en madres después de 1 año. Los niveles de IgG e IgM en monos lactantes recuperados a los 6 meses de edad y las reducciones en los linfocitos B en los ganglios linfáticos y el bazo se invirtieron al año de edad. Belimumab cruzó la placenta, ya que se detectó en la sangre del cordón fetal y líquido amniótico en GD 150.

Lactancia

Resumen del riesgo

No se dispone de información sobre la presencia de belimumab en la leche humana, sobre los efectos en el lactante amamantado ni sobre los efectos en la producción de leche. Se detectó belimumab en la leche de monos cynomolgus; sin embargo, debido a las diferencias específicas de la especie en la fisiología de la lactancia, los datos de los animales pueden no predecir los niveles del fármaco en la leche humana. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Si belimumab se excreta en la leche humana, se desconocen los efectos de la exposición local en el tracto gastrointestinal y la posible exposición sistémica limitada en el lactante a belimumab. La falta de datos clínicos durante la lactancia impide la determinación clara del riesgo de BENLYSTA durante la lactancia; por lo tanto, deben considerarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del lactante junto con la necesidad clínica de BENLYSTA para la madre y cualquier efecto adverso potencial de BENLYSTA sobre el niño amamantado o de la condición materna subyacente.

Mujeres y Varones con Potencial Reproductivo

Anticoncepción

Después de la evaluación de beneficio/riesgo, se justifica la prevención del embarazo. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de BENLYSTA no se ha establecido en niños.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de BENLYSTA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes. El uso en pacientes ancianos debe realizarse con precaución.

Insuficiencia renal

La seguridad y la eficacia de BENLYSTA se evaluaron en estudios que incluyeron a pacientes con LES que presentaban insuficiencia renal leve (clearance de creatinina C_{Cr} de ≥ 60 y < 90 ml/min), moderada (C_{Cr} de ≥ 30 y < 60 ml/min) o grave (C_{Cr} de ≥ 15 y < 30 ml/min). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes que padecen insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se llevaron a cabo estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Grupos raciales

En el Estudio 2 y en el Estudio 3 (dosis intravenosa), las tasas de respuesta de SRI-4 (Índice de respuesta de LES-4) fueron menores en los sujetos de raza negra que recibieron BENLYSTA más

tratamiento estándar en comparación con los sujetos de raza negra que recibieron placebo más tratamiento estándar (ver *Estudios Clínicos*).

En el Estudio 4 (dosis subcutánea), la respuesta de SRI-4 fue apenas mayor en los sujetos de raza negra que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en relación con los sujetos de raza negra que recibieron placebo más tratamiento estándar, pero la diferencia de tratamiento no fue tan significativa como la que se observó en la población general, y no puede sacarse una conclusión definitiva a partir de este análisis de subgrupo (ver *Estudios Clínicos*). Debe tenerse precaución al considerar el tratamiento con BENLYSTA en pacientes de raza negra/afroamericanos.

REACCIONES ADVERSAS

Con BENLYSTA se observaron las siguientes reacciones adversas, que se analizan en detalle en la sección de **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**: • **Mortalidad** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)

- **Infecciones graves** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Reacciones a la perfusión** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Depresión y suicidio** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)
- **Enfermedades malignas** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**)

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente diversas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en estudios clínicos con la administración intravenosa

Los datos detallados a continuación reflejan la exposición a BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar en 2.133 pacientes en 3 estudios controlados. Los pacientes recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en dosis de 1 mg/kg (n=673), 4 mg/kg (n=111; solo en el Estudio 1) o 10 mg/kg (n=674) o placebo más tratamiento estándar (n=675) por vía intravenosa durante un período de 1 hora los Días 0, 14, 28 y luego cada 28 días. En dos de los estudios (Estudio 1 y Estudio 3), el tratamiento se administró durante 48 semanas, mientras que en el otro estudio (Estudio 2), el tratamiento se administró durante 72 semanas (ver *Estudios Clínicos*). Como no hubo aparentemente relación de dosis-dependencia en la mayoría de los eventos adversos observados con BENLYSTA, los datos de seguridad resumidos a continuación se presentan para las 3 dosis intravenosas agrupadas, a menos que se indique lo contrario; la tabla de reacciones adversas muestra los resultados para la dosis recomendada de 10 mg/kg en comparación con el placebo.

La población tenía una edad promedio de 39 años (rango: 18 a 75), el 94% eran mujeres y el 52% eran de raza blanca. En estos estudios, el 93% de los pacientes tratados con BENLYSTA más tratamiento estándar informaron una reacción adversa, en comparación con el 92% tratado con placebo más tratamiento estándar.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones graves (6,0% y 5,2% en los grupos que recibieron BENLYSTA y placebo más tratamiento estándar, respectivamente), algunas de las cuales fueron fatales (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**). Las reacciones adversas más frecuentemente informadas, que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes en los estudios clínicos fueron náuseas, diarrea, pirexia, nasofaringitis, bronquitis, insomnio, dolor en las extremidades, depresión, migraña y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpieron definitivamente el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los estudios clínicos controlados fue del 6,2% para los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar y del 7,1% para los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción definitiva del tratamiento ($\geq 1\%$ de los pacientes que recibían BENLYSTA o placebo) fueron reacciones a la perfusión (1,6% con BENLYSTA y 0,9% con placebo), nefritis lúpica (0,7% con BENLYSTA y 1,2% con placebo) e infecciones (0,7% con BENLYSTA y 1,0% con placebo). La Tabla 5 enumera las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron al menos en el 3% de los pacientes con LES que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg más

tratamiento estándar y con una incidencia al menos 1% mayor que la observada con placebo más tratamiento estándar en los tres estudios controlados.

Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron al menos en el 3% de los pacientes tratados con BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar y al menos 1% más frecuentemente que en los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar.

| Nombre del Evento | BENLYSTA 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=674) % | Placebo + tratamiento estándar (n=675) % |
|---------------------------|--|---|
| Náuseas | 15 | 12 |
| Diarrea | 12 | 9 |
| Pirexia | 10 | 8 |
| Nasofaringitis | 9 | 7 |
| Bronquitis | 9 | 5 |
| Insomnio | 7 | 5 |
| Dolor en las extremidades | 6 | 4 |
| Depresión | 5 | 4 |
| Migraña | 5 | 4 |
| Faringitis | 5 | 3 |
| Cistitis | 4 | 3 |
| Leucopenia | 4 | 2 |
| Gastroenteritis viral | 3 | 1 |

Experiencia en estudios clínicos con la administración subcutánea

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a BENLYSTA administrado en forma subcutánea más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar en 836 pacientes en un estudio controlado (Estudio 4). Además del tratamiento estándar, los pacientes recibieron BENLYSTA 200 mg (n=556) o placebo (n=280) (2:1 aleatorización) una vez por semana por hasta 52 semanas (ver *Estudios clínicos*). La población general tenía una edad media de 39 años (rango: de 18 a 77), el 94% eran mujeres, y el 60% eran de raza blanca. En el estudio, el 81% de los pacientes tratados con BENLYSTA más tratamiento estándar informaron un evento adverso en comparación con el 84% tratados con placebo más tratamiento estándar. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa durante el estudio clínico controlado fue del 7,2% de los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar y del 8,9% de los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar.

El perfil de seguridad observado para BENLYSTA administrado en forma subcutánea más tratamiento estándar coincidió con el perfil de seguridad observado de BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar, excepto reacciones locales en el sitio de inyección.

Reacciones en el sitio de inyección

En el estudio clínico para BENLYSTA administrado en forma subcutánea, la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección fue del 6,1% (34/556) para los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar y del 2,5% (7/280) para los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar. Estas reacciones en el lugar de la inyección (más frecuentemente, dolor, eritema, hematoma, prurito e induración) fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría (94%) no necesitó interrumpir el tratamiento.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de BENLYSTA. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Anafilaxia fatal (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es muy dependiente de diversos factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente.

Por estas razones, la comparación entre la incidencia de anticuerpos contra belimumab y la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser confusa. En los Estudios 2 y 3 (dosis intravenosa), se detectaron anticuerpos contra belimumab en 4 de 563 (0,7%) pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y en 27 de 559 (4,8%) pacientes que recibieron BENLYSTA 1 mg/kg. La frecuencia informada en el grupo que recibía 10 mg/kg puede subestimar la frecuencia real debido a la menor sensibilidad del ensayo en presencia de altas concentraciones del fármaco. Los anticuerpos neutralizantes se detectaron en 3 pacientes que recibieron BENLYSTA 1 mg/kg. Tres pacientes con anticuerpos contra belimumab sufrieron reacciones leves a la perfusión tales como náuseas, erupción eritematosa, prurito, edema palpebral, cefalea y disnea; ninguna de estas reacciones fue potencialmente fatal. En el Estudio 4 (dosis subcutánea), no hubo formación de anticuerpos anti-belimumab en 556 pacientes que recibieron BENLYSTA 200 mg durante el período controlado con placebo de 52 semanas. Se desconoce la relevancia clínica de la presencia de anticuerpos contra belimumab. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes con resultados positivos en los análisis de anticuerpos a belimumab en ensayos específicos.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe experiencia limitada con sobredosis de belimumab.

Las reacciones adversas notificadas en asociación con casos de sobredosis han sido consistentes con las esperadas para belimumab.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg en humanos por perfusión intravenosa sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1, 4 o 10 mg/kg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 o 4 lapiceras prellenadas.

Envases conteniendo 1 o 4 jeringas prellenadas con protector de aguja.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).

No congelar. No agitar. Mantener lejos del calor.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

BENLYSTA puede almacenarse fuera de la heladera hasta 30 °C por hasta 12 horas protegido de la luz. No usar y no colocar nuevamente en la heladera si se dejó más de 12 horas sin refrigerar.

Modo de suministro y manipulación

La inyección de BENLYSTA (belimumab) es una solución de clara a opalescente, y de incolora a amarillo claro para uso subcutáneo. Cada lapicera prellenada o jeringa prellenada con protector de aguja para dosis única se diseñó para aplicar 200 mg de belimumab en 1 ml de solución con una aguja de media pulgada y calibre 27 gauge.

Envases conteniendo 1 ó 4 lapiceras prellenadas.

Envases conteniendo 1 ó 4 jeringas prellenadas con protector de aguja.

Información para asesoramiento al paciente

Aconsejar al paciente que lea la Información para el Paciente de BENLYSTA. Es importante valorar la salud general del paciente en cada visita donde se realizará una perfusión y discutir cualquier duda que surja de la lectura de la Información para el Paciente. *-Mortalidad* Informar a los pacientes que, en los principales estudios clínicos, más pacientes que recibieron BENLYSTA murieron en comparación con quienes recibieron tratamiento con el placebo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Infecciones graves

Informar a los pacientes que BENLYSTA puede disminuir su capacidad de combatir infecciones. Consultar a los pacientes si tienen antecedentes de infecciones crónicas y si en la actualidad reciben algún tratamiento para infecciones (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Instruir a los pacientes a informar a sus médicos en caso de desarrollar signos o síntomas de infección.

-Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informar a los pacientes que deben contactar a su médico si experimentan nuevos síntomas neurológicos o un empeoramiento de los mismos, tales como pérdida de la memoria, confusión, mareos o pérdida del equilibrio, dificultad para hablar o caminar o problemas visuales (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Hipersensibilidad/Reacciones anafilácticas y a la perfusión

Instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión, incluyendo sibilancias, dificultad respiratoria, angioedema, erupción, hipotensión, bradicardia y cefalea. Instruir a los pacientes que deben informar de inmediato a sus médicos si sufren síntomas de una reacción alérgica durante o después de la administración de BENLYSTA. Informar a los pacientes que deben notificar a su médico sobre posibles reacciones que puedan incluir una combinación de síntomas tales como erupción, náuseas, fatiga, dolores musculares, cefalea o hinchazón facial, los cuales pueden ocurrir luego de la administración de BENLYSTA (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Depresión y suicidio

Instruir a los pacientes (o a las personas a cargo, si corresponde) que deben contactar a su médico si experimentan depresión o empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos suicidas u otros cambios del ánimo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Inmunizaciones

Informar a los pacientes que no deben recibir vacunas a microorganismo vivo mientras reciben BENLYSTA, ya que podría alterar la respuesta a la vacunación (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

-Embarazo

Informar a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que BENLYSTA puede afectar el sistema inmunitario en los bebés de las madres tratadas e informar a su médico ante sospecha de embarazo o embarazo conocido (ver **Uso en Poblaciones Específicas**).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Reino Unido.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

USPI FDA

Fecha de última revisión: .././..... Disp. N°....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Logo GlaxoSmithKline



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:32:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:33:42 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE
BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable
Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BENLYSTA?

BENLYSTA podría causar efectos adversos graves. Algunos de estos efectos adversos podrían incluso ser fatales. Se desconoce si BENLYSTA causa dichos efectos adversos graves. Informe de inmediato a su médico si presentara alguno de los síntomas enumerados a continuación mientras recibe BENLYSTA.

1. Infecciones. Los síntomas de una infección pueden incluir:

- fiebre
- escalofríos
- dolor o ardor al orinar
- orinar frecuentemente
- Piel caliente, roja o dolorosa o úlceras en su cuerpo
- expectoración mucosa

2. Problemas cardíacos. Los síntomas de los problemas cardíacos pueden incluir:

- malestar o dolor torácico
- dificultad respiratoria
- sudoración fría
- náuseas
- mareos
- molestias en otras áreas de la parte superior del cuerpo

3. Reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Las reacciones alérgicas graves podrían producirse el mismo día en que se recibió BENLYSTA o al día siguiente y podrían incluso ser fatales. En ocasiones, las reacciones alérgicas pueden ocurrir más tardíamente. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica luego de la administración de BENLYSTA:

- picazón.
- inflamación del rostro, labios, boca, lengua o garganta.
- problemas para respirar.
- ansiedad.
- presión arterial baja.
- mareos o desmayos.
- dolor de cabeza.
- erupción en la piel.
- náuseas.

4. Problemas de la salud mental y suicidio. Los síntomas de los problemas de la salud mental pueden incluir:

- pensamientos suicidas o de muerte
- intento de cometer suicidio
- problemas para dormir (insomnio)
- nueva ansiedad o empeoramiento de una ansiedad existente
- nueva depresión o empeoramiento de una depresión existente
- llevar a la acción impulsos peligrosos
- otros cambios inusuales en su comportamiento o ánimo
- pensamientos sobre lastimarse o lastimar a otros

¿Qué es BENLYSTA?

BENLYSTA es un medicamento bajo receta archivada que se usa para tratar a adultos con lupus eritematoso sistémico (LES o lupus) activo que estén recibiendo otros medicamentos para el lupus.

BENLYSTA contiene belimumab, el cual pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales. El lupus es una enfermedad del sistema inmune (el sistema corporal que combate las infecciones). Cuando se administra combinado con otros medicamentos para el lupus, BENLYSTA disminuye la actividad de la enfermedad lúpica en mayor grado que otros medicamentos para el lupus, cuando se administran solos.

- Se desconoce si BENLYSTA es seguro y efectivo en personas con nefritis lúpica activa severa o con lupus activo severo del sistema nervioso central.
- Se desconoce si BENLYSTA es seguro y efectivo en niños.

No debería recibir BENLYSTA si usted:

- es alérgico a belimumab o a cualquiera de los ingredientes de BENLYSTA. Vea la lista completa de ingredientes de BENLYSTA al final de esta Información para el Paciente. **Antes de recibir BENLYSTA, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:**
- piensa que tiene una infección o si tiene infecciones recurrentes. No debería recibir BENLYSTA si tiene una infección, salvo que su médico lo indique. **Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BENLYSTA?”**
- tiene o tuvo problemas de la salud mental, como depresión o pensamientos suicidas.
- recibió recientemente una vacuna o si piensa que pueda necesitar una vacunación. Si está recibiendo BENLYSTA, no debería recibir vacunas a microorganismo vivo.
- es alérgico a otros medicamentos
- está recibiendo otros medicamentos biológicos, anticuerpos monoclonales o perfusiones IV de ciclofosfamida.
- tiene o tuvo cualquier tipo de cáncer.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si BENLYSTA es perjudicial para el feto. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben consultar a su médico acerca de prevenir el embarazo, Usted debería usar un método efectivo de control de la concepción mientras recibe BENLYSTA. Si se escoge prevenir el embarazo, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras recibe BENLYSTA durante al menos 4 meses después de la dosis final. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con BENLYSTA o si cree que puede estar embarazada. Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con BENLYSTA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si BENLYSTA pasa a la leche materna. Usted y su médico deben discutir si debe o no recibir BENLYSTA y amamantar. Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con BENLYSTA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que recibe, incluyendo medicamentos recetados o de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

Conozca los medicamentos que recibe. Conserve con usted una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo recibo BENLYSTA?

- Administrar BENLYSTA exactamente como se lo indicó su médico.
- Lea las instrucciones de uso que viene con BENLYSTA para saber cómo aplicarse las inyecciones en su casa.
- BENLYSTA se administra con una lapicera prellenada o jeringa prellenada con protector de aguja de una sola dosis cada vez.
- Antes de usar BENLYSTA, su médico le mostrará a usted o a la persona a cargo de administrarle BENLYSTA, cómo aplicar las inyecciones y revisará los signos y los síntomas de posibles reacciones alérgicas.

- BENLYSTA se inyecta bajo la piel (en forma subcutánea) de su estómago (abdomen) o muslo.
- Administrar BENLYSTA 1 vez por semana y el mismo día de cada semana.
- Si saltea una dosis de BENLYSTA el día planeado, inyecte una dosis en cuanto lo recuerde. Luego, inyecte la dosis que sigue a la hora habitual o continúe con la dosis semanal según el día nuevo de inyección. Si no está seguro de cuándo inyectar BENLYSTA, consulte a su médico.
- No administre 2 dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de BENLYSTA?

BENLYSTA podría causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BENLYSTA?”**
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** La LMP es una infección cerebral grave y potencialmente fatal. Su riesgo de padecer LMP puede ser mayor si recibe tratamiento con medicamentos que debilitan a su sistema inmune, incluyendo BENLYSTA. La LMP puede ocasionar la muerte o una discapacidad severa. Si nota algún nuevo problema médico de los listados a continuación, o un empeoramiento, informe de inmediato a su médico:
 - pérdida de la memoria
 - dificultad en el pensamiento
 - mareos o pérdida del equilibrio
 - dificultad para hablar o caminar
 - pérdida de la visión
- **Cáncer.** BENLYSTA puede reducir la actividad de su sistema inmune. Los medicamentos que afectan el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de ciertos cánceres.

Los efectos adversos más frecuentes de BENLYSTA incluyen:

- náuseas
- diarrea
- fiebre
- congestión o secreción nasal
- dolor de garganta (nasofaringitis)
- tos persistente (bronquitis)
- problemas para dormir (insomnio)
- dolor de piernas o brazos
- depresión
- cefalea (migraña)
- dolor, enrojecimiento, picazón o inflamación en el lugar de la inyección (al usar la vía subcutánea).

Estos no son todos los efectos adversos posibles de BENLYSTA. Para mayor información, consulte a su médico.

Reportes de reacciones adversas

Si Usted presenta algún evento adverso, consulte a su médico. Esto incluye posibles eventos adversos no listados en este prospecto. Al reportar eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

¿Cómo debo almacenar BENLYSTA?

- Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C).
- No congelar. No agitar. Mantener lejos del calor.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

- BENLYSTA puede almacenarse fuera de la heladera hasta 30 °C por hasta 12 horas protegido de la luz. No usar y no colocar nuevamente en la heladera si se dejó más de 12 horas sin refrigerar.
- Descartar de manera segura el medicamento vencido o que ya no se necesite.
- **Conservar BENLYSTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre el uso seguro y efectivo de BENLYSTA

A menudo los medicamentos se prescriben para otros fines que los enumerados en la información para el paciente. No use BENLYSTA para una enfermedad para la que no se lo prescribió. No le dé BENLYSTA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarles.

Esta Información para el Paciente resume la información más importante sobre BENLYSTA.

Para mayor información sobre BENLYSTA, consulte a su médico.

Para mayor información sobre BENLYSTA comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

¿Cuáles son los ingredientes de BENLYSTA?

Ingrediente activo: belimumab.

Ingredientes inactivos: L-arginina clorhidrato, L-histidina, L-histidina monoclóhidrato, polisorbato 80, cloruro de sodio y agua para inyectables.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Reino Unido.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

USPI FDA

Fecha de última revisión: .././..... Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Logo GlaxoSmithKline

PROYECTO DE INSTRUCCIONES PARA EL USO

BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable
Vía subcutánea
Lapicera prellenada

Lea estas Instrucciones para el uso antes de comenzar a utilizar BENLYSTA y cada vez que le prescriban una nueva receta. Puede contener información nueva. Debe recibir capacitación de su profesional de la salud acerca de cómo usar la lapicera prellenada del modo correcto. Si no sigue estas instrucciones, puede que la lapicera prellenada no funcione correctamente. BENLYSTA es para administrar **solamente bajo la piel** (subcutánea).

Información de almacenamiento importante

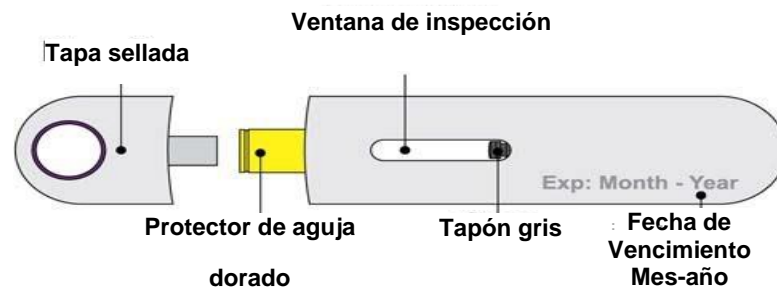
- Mantener refrigerado.
- Retirar de la heladera 30 minutos antes de usar.
- Conservar en el envase original hasta el momento de uso para protegerlo de la luz.
- **No** congelar BENLYSTA.
- **Mantener lejos del calor y de la luz.**
- **No** usar y **no** volver a colocar en la heladera si BENLYSTA se deja afuera durante más de 12 horas.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Advertencias importantes

-La lapicera prellenada debe usarse 1 sola vez y luego descartarse. Ver a continuación “Desechar la lapicera prellenada utilizada e inspeccionar”.

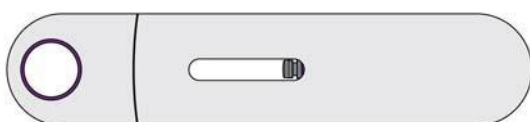
- **No** comparta su lapicera prellenada de BENLYSTA con otras personas. Podría provocarles una infección seria o adquirir usted una infección seria.
- **No** agite la lapicera prellenada.
- **No** la use si se cayó sobre una superficie dura.
- **No** retire la Tapa Sellada hasta el momento antes de la inyección.

Partes de la lapicera prellenada de BENLYSTA



Suministros necesarios para la inyección

- Lapicera prellenada de BENLYSTA



- **Hisopo o algodón con alcohol** (no se incluye)
- **Apósito de gasa o bolita de algodón** (no se incluye)



- **Recipiente para descartar elementos punzantes** (no se incluye)



1- Reunir y verificar los suministros

Reunir los suministros

- Retire de la heladera el envase sellado conteniendo la lapicera prellenada.
- Busque una superficie cómoda, bien iluminada y limpia, y coloque los siguientes suministros al alcance:
 - ❖ Lapicera prellenada de BENLYSTA.
 - ❖ Hisopo ó algodón con alcohol (no se incluye).
 - ❖ Apósito de gasa o bolita de algodón (no se incluye).
 - ❖ Recipiente para descartar elementos punzantes (no se incluye).
- **No** aplique la inyección si no cuenta con todos los suministros mencionados.

Verificar la fecha de vencimiento

- Desprenda la película del envase y retire la lapicera prellenada.
- Verifique la fecha de vencimiento en la lapicera prellenada. Ver la Figura A.

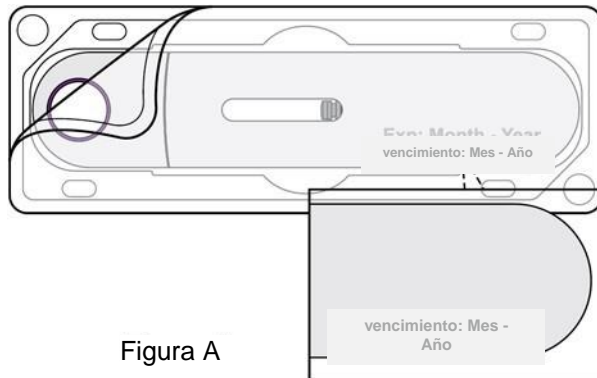


Figura A

No usar una vez transcurrida la fecha de vencimiento.

2- Preparar e inspeccionar la lapicera prellenada de BENLYSTA

Dejar que alcance la temperatura ambiente

- Dejar que la lapicera prellenada permanezca a temperatura ambiente durante 30 minutos. Ver la Figura B.



Figura B

- **No** caliente la lapicera prellenada de ninguna otra manera. Por ejemplo, no lo caliente en un horno microondas, con agua caliente o a la luz directa del sol.
- **No** retire la Tapa Sellada durante este paso.

Inspeccionar la solución de BENLYSTA

- Mirar en la ventana de inspección para controlar que la solución de BENLYSTA sea entre incolora y de color levemente amarillo. Ver la Figura C.

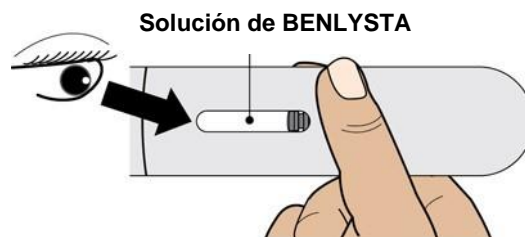


Figura C

- Es normal ver una burbuja de aire o más en la solución.
- **No** la use si la solución se ve turbia o descolorida, o si tiene partículas.

3- Elegir y limpiar el lugar de inyección

Elegir el lugar de inyección

- Elija dónde aplicar la inyección (abdomen o muslo). Ver la Figura D.
- Evite aplicar la inyección en el mismo lugar o en zonas donde la piel se encuentre sensible, con moretones, enrojecida o dura.

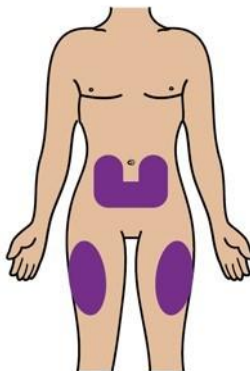


Figura D

- **No** inyecte en un contorno de 5 cm alrededor del ombligo.

Limpiar el lugar de inyección

- Lavarse las manos.

- Limpie el lugar de inyección frotándolo con un hisopo o algodón con alcohol. Deje secar la piel al aire. Ver la Figura E.



Figura E

No vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.

4- Preparación para la inyección

Retirar la Tapa Sellada

- **No** retire la Tapa Sellada hasta el momento antes de aplicar la inyección.
- Retire la Tapa Sellada tirando de ella o desenroscándola. La Tapa Sellada puede desenroscarse en el sentido de las agujas del reloj o en dirección contraria. Ver la Figura

F.

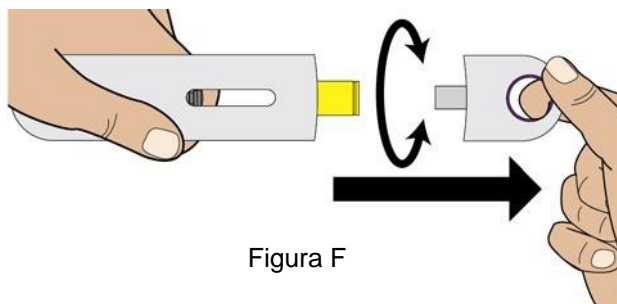


Figura F

- **No** vuelva a colocar la Tapa Sellada en la lapicera prellenada.

Posicionar la lapicera prellenada

- Sostenga la lapicera prellenada cómodamente para poder ver la ventana de inspección. Es importante que mire la ventana de inspección mientras aplica la inyección. Lo hará con los siguientes fines:
 - Verificar que el indicador de color púrpura se mueva mientras usted aplica la inyección.
 - Verificar que el indicador de color púrpura se haya detenido para asegurar que la dosis está completa. Ver la Figura G.

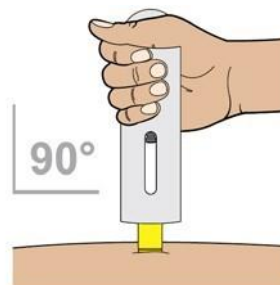


Figura G

- Posicione la lapicera prellenada directamente sobre el lugar de inyección en un ángulo de 90 grados. Asegúrese de que el protector de aguja dorado quede apoyado sobre la piel.

5- Inyección de BENLYSTA

Iniciar la inyección

- Presione con firmeza la lapicera prellenada lo más posible sobre el lugar de inyección y sosténgalo. Ver la Figura H.
- De este modo, insertará la aguja y comenzará la inyección.

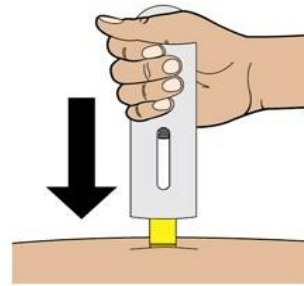


Figura H 1

- Puede oír un “primer clic” al inicio de la inyección y ver que el indicador púrpura comienza a atravesar la ventana de inspección. Ver la Figura I.

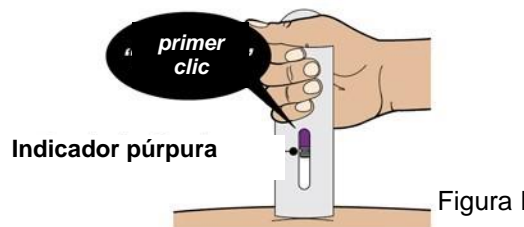


Figura I

Completar la inyección

- Continuar sosteniendo la lapicera prellenada hasta que vea que el indicador púrpura ha dejado de moverse.
- Puede oír un "segundo clic" unos segundos antes de que el indicador púrpura deje de moverse. Ver la Figura J.



Figura J

- Completar la inyección puede llevar hasta 15 segundos.
- Cuando la inyección esté completa, levante la lapicera prellenada del lugar de inyección.

6- Desechar la lapicera prellenada usada e inspeccionar

Desechar la lapicera prellenada ya utilizada

- **Elimine** (deseche) la lapicera prellenada usada y la tapa sellada en un recipiente para elementos punzantes. Ver la Figura K.

- Coloque la jeringa prellenada usada en un recipiente para desechar elementos punzantes inmediatamente después del uso. No lo elimine (deseche) en el cesto de basura de su casa.
- Si no cuenta con un recipiente para desechar elementos punzantes, puede usar un recipiente doméstico con las siguientes características:
 - compuesto por plástico resistente.
 - que pueda cerrarse con una tapa ajustada resistente a las pinchaduras para que no puedan salir los elementos punzantes.
 - que se mantenga en vertical y estable durante el uso.
 - resistente a las pérdidas.
 - debidamente rotulado para advertir sobre la presencia de desechos peligrosos en su interior.
- Cuando el recipiente para desechar elementos punzantes esté casi lleno, tendrá que seguir las normas respecto del modo correcto para desechar dicho recipiente. Puede haber normas locales acerca de cómo eliminar las agujas y las jeringas usadas.
- **No** deseche el recipiente usado para desechar elementos punzantes en el cesto de basura de su casa, a menos que lo permitan las normas. No recicle el recipiente usado para desechar elementos punzantes.

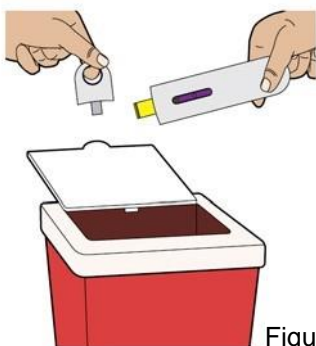


Figura K

Inspeccionar el lugar de inyección

- Puede haber una pequeña cantidad de sangre en el lugar de inyección. De ser necesario, presione el lugar de inyección con una bolita de algodón o un apósito de gasa.
- **No** frote el lugar de inyección.

PROYECTO DE INSTRUCCIONES PARA EL USO

BENLYSTA

BELIMUMAB 200 mg/ml

Solución inyectable

Vía subcutánea

Jeringa prellenada con protector de aguja

Lea estas Instrucciones para el uso antes de comenzar a utilizar BENLYSTA y cada vez que le prescriban una nueva receta. Puede contener información nueva. Debe recibir capacitación de su profesional de la salud acerca de cómo usar la jeringa prellenada con protector de aguja del modo correcto. Si no sigue estas instrucciones, puede que la jeringa prellenada con protector de aguja no funcione correctamente. BENLYSTA es para administrar **solamente bajo la piel** (subcutánea).

Información de almacenamiento importante

- Mantener refrigerado.

- Retirar de la heladera 30 minutos antes de usar.
- Conservar en el envase original hasta el momento de uso para protegerlo de la luz.
- **No** congelar BENLYSTA.
- **Mantener lejos del calor y de la luz.**
- **No** usar y **no** volver a colocar en la heladera si BENLYSTA se deja afuera durante más de 12 horas.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

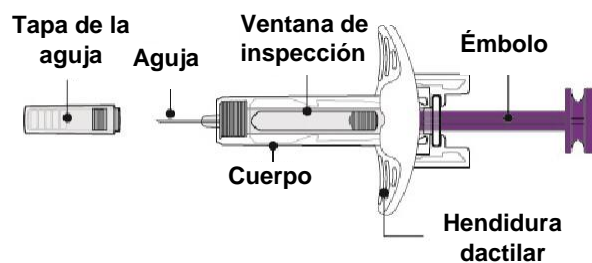
Advertencias importantes

-La jeringa prellenada debe usarse 1 sola vez y luego descartarse. Ver a continuación “Desechar la jeringa prellenada utilizada e inspeccionar”.

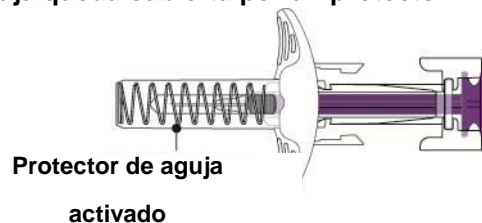
- **No** comparta su jeringa prellenada de BENLYSTA con otras personas. Podría provocarles una infección seria o adquirir usted una infección seria.
- **No** agite la jeringa prellenada.
- **No la** use si se cayó sobre una superficie dura.
- **No** retire la Tapa de la Aguja hasta el momento antes de la inyección.

Partes de la jeringa prellenada de BENLYSTA

Antes de usar

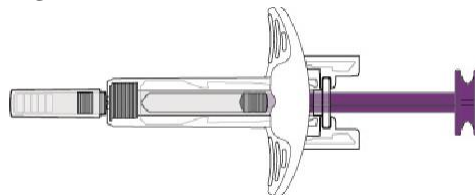


Después de usar: la aguja queda cubierta por un protector



Suministros necesarios para la inyección

Jeringa prellenada de BENLYSTA



Hisopo ó algodón con alcohol (no se incluye)

Apósito de gasa o bolita de algodón (no se incluye)



- **Recipiente para descartar elementos punzantes (no se incluye)**



1- Reunir y verificar los suministros

Reunir los suministros

- Retire de la heladera el envase sellado conteniendo la jeringa prellenada.
- Busque una superficie cómoda, bien iluminada y limpia, y coloque los siguientes suministros al alcance:
 - ❖ Jeringa prellenada de BENLYSTA.
 - ❖ Hisopo ó algodón con alcohol (no se incluye).
 - ❖ Apósito de gasa o bolita de algodón (no se incluye).
 - ❖ Recipiente para descartar elementos punzantes (no se incluye).
- **No** aplique la inyección si no cuenta con todos los suministros mencionados.

Verificar la fecha de vencimiento

- Desprenda la película del envase y retire la jeringa prellenada sosteniendo la misma por la parte media.
- Verifique la fecha de vencimiento en la jeringa prellenada. Ver la Figura A.

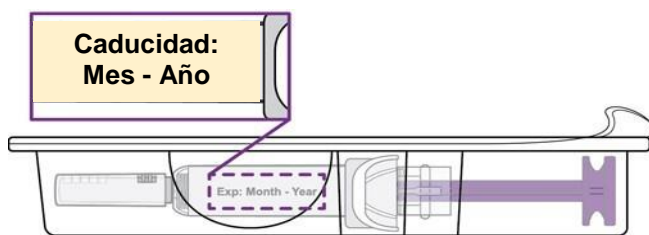


Figura A

No usar una vez transcurrida la fecha de vencimiento.

2- Preparar e inspeccionar la jeringa prellenada de BENLYSTA

Dejar que alcance la temperatura ambiente

- Dejar que la jeringa prellenada permanezca a temperatura ambiente durante 30 minutos. Ver la Figura B.

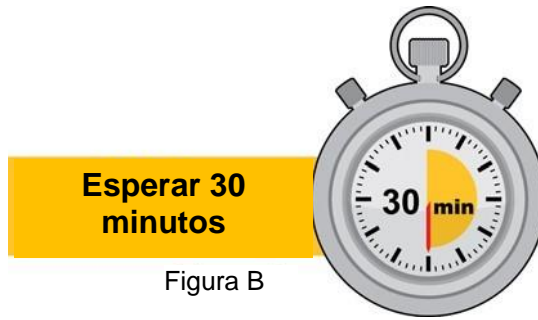


Figura B

- **No** caliente la jeringa prellenada de ninguna otra manera. Por ejemplo, no lo caliente en un horno microondas, con agua caliente o a la luz directa del sol.
- **No** retire la Tapa de la Aguja durante este paso.

Inspeccionar la solución de BENLYSTA

- Mirar en la ventana de inspección para controlar que la solución de BENLYSTA sea entre incolora y de color levemente amarillo. Ver la Figura C.

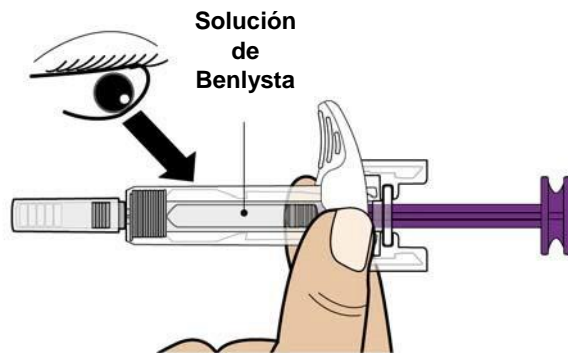


Figura C

- Es normal ver una burbuja de aire o más en la solución.
- **No** la use si la solución se ve turbia o descolorida, o si tiene partículas.

3- Elegir y limpiar el lugar de inyección

Elegir el lugar de inyección

- Elija dónde aplicar la inyección (abdomen o muslo). Ver la Figura D.
- Evite aplicar la inyección en el mismo lugar o en zonas donde la piel se encuentre sensible, con moretones, enrojecida o dura.

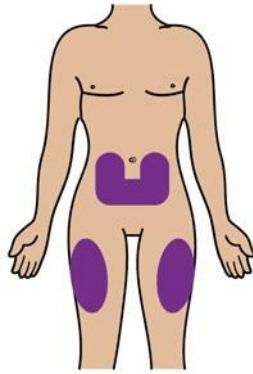


Figura D

- **No** inyecte en un contorno de 5 cm alrededor del ombligo.

Limpiar el lugar de inyección

- Lavarse las manos.
- Limpie el lugar de inyección frotándolo con un hisopo o algodón con alcohol. Deje secar la piel al aire. Ver la Figura E.



Figura E

No vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.

4- Preparación para la inyección

Retirar la Tapa de la Aguja

- **No** retire la Tapa de la Aguja hasta el momento antes de aplicar la inyección.
- Sostener la jeringa prellenada por el cuerpo y con la aguja apuntando lejos de usted. Retire la Tapa de la Aguja tirando de ella. Ver la Figura F.

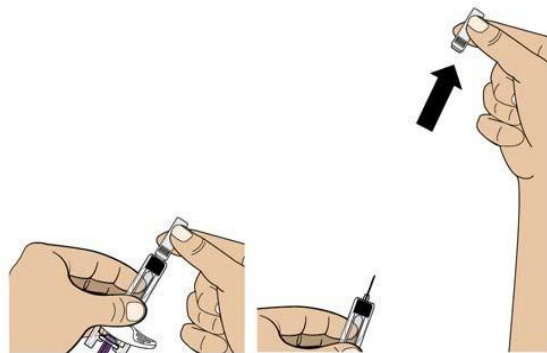


Figura F

- Puede advertir una gota de líquido en el extremo de la Aguja. Esto es normal.
- **No** deje que la Aguja toque ninguna superficie.

- **No** quite ninguna burbuja de aire de la jeringa prellenada.
- **No** vuelva a colocar la Tapa de la Aguja en la jeringa prellenada.
- **Mantenga las manos alejadas** del émbolo para evitar empujarlo antes de la inyección.

5- Inyección de BENLYSTA

Iniciar la inyección

- Sostener la jeringa prellenada con una mano y use su mano libre para pellizcar suavemente la piel que rodea el lugar de inyección. Ver la Figura G.
- Insertar toda la Aguja en la zona pellizcada de la piel en un leve ángulo de 45 grados usando un movimiento tipo dardo.



Figura G

- Luego de insertar completamente la Aguja, suelte la piel pellizcada

Completar la inyección

- Empuje el émbolo lo más posible hasta inyectar toda la solución. Ver la Figura H.



Figura H

- Mientras sostiene la jeringa, regrese lentamente el pulgar a la posición original para permitir que el émbolo vuelva a subir. La Aguja se elevará de manera automática hasta introducirse en el protector. Ver la Figura I.

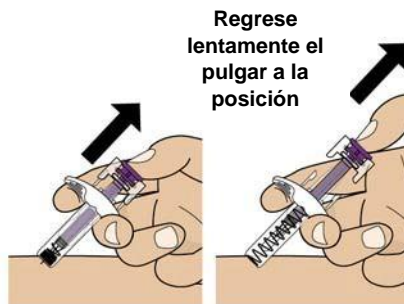


Figura I

6- Desechar la jeringa prellenada usada e inspeccionar *Desechar la jeringa prellenada ya utilizada*

- **Elimine** (deseche) la jeringa prellenada con protector de aguja usada y la tapa sellada en un recipiente para elementos punzantes. Ver la Figura J.
- Coloque la jeringa prellenada usada en un recipiente para desechar elementos punzantes inmediatamente después del uso. No lo elimine (deseche) en el cesto de basura de su casa.
- Si no cuenta con un recipiente para desechar elementos punzantes, puede usar un recipiente doméstico con las siguientes características:
 - compuesto por plástico resistente.
 - que pueda cerrarse con una tapa ajustada resistente a las pinchaduras para que no puedan salir los elementos punzantes.
 - que se mantenga en vertical y estable durante el uso.
 - resistente a las pérdidas.
 - debidamente rotulado para advertir sobre la presencia de desechos peligrosos en su interior.
- Cuando el recipiente para desechar elementos punzantes esté casi lleno, tendrá que seguir las normas respecto del modo correcto para desechar dicho recipiente. Puede haber normas locales acerca de cómo eliminar las agujas y las jeringas usadas.
- **No** deseche el recipiente usado para desechar elementos punzantes en el cesto de basura de su casa, a menos que lo permitan las normas. No recicle el recipiente usado para desechar elementos punzantes.



Figura J

Inspeccionar el lugar de inyección

- Puede haber una pequeña cantidad de sangre en el lugar de inyección. De ser necesario, presione el lugar de inyección con una bolita de algodón o un apósito de gasa.

- **No** frote el lugar de inyección.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:31:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 00:31:18 -03:00