



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5133

BUENOS AIRES, 29 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010799-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BENLYSTA / BELIMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 120 mg - 400 mg, aprobada por Certificado N° 56.675.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5133

Que a fojas 216 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BENLYSTA / BELIMUMAB, aprobada por Certificado N° 56.675 y Disposición N° 2157/12, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 19 a 66.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2157/12 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.675 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5 1 3 3**

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RA

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010799-12-1

DISPOSICION N° **5 1 3 3**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5133**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.675 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BENLYSTA / BELIMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 120 mg - 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2157/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017590-11-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2157/12.-	Prospectos de fs. 19 a 66, corresponde desglosar de fs. 19 a 34.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Autorización N° 56.675 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....29 AGO 2012.....,del mes de.....

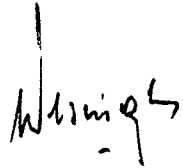
RMA

Expediente N° 1-0047-0000-010799-12-1

DISPOSICIÓN N° **5 1 3 3**

js

9

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

5 1 3 3



PROYECTO DE PROSPECTO

**BENLYSTA®**  
**BELIMUMAB 120 mg – 400 mg**  
Polvo para solución para perfusión  
Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada vial de **BENLYSTA®** 120 mg contiene:

Belimumab 120 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,24 mg; Citrato de sodio dihidratado 4,10 mg; Sacarosa 120 mg; Polisorbato 80 0,60 mg.

Cada vial de **BENLYSTA®** 400 mg contiene:

Belimumab 400 mg; Ácido cítrico monohidratado 0,80 mg; Citrato de sodio dihidratado 13,50 mg; Sacarosa 400 mg; Polisorbato 80 2,00 mg.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 $\lambda$ , producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Inmunosupresor selectivo, Código ATC: L04AA26.

**INDICACIONES:**

**BENLYSTA®** está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**Propiedades Farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

**BENLYSTA®** es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 $\lambda$  que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS del Inglés B Lymphocyte Stimulator, también conocido como BAFF y TNFSF13B). **BENLYSTA®** bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. **BENLYSTA®** no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes. Existe una asociación entre los niveles plasmáticos de BLyS y la actividad de enfermedad de LES. No se conoce completamente la contribución relativa de los niveles de BLyS a la fisiopatología de LES.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, se observaron cambios en los biomarcadores. En los pacientes con hipergammaglobulinemia, se observó una normalización de los niveles de IgG en la Semana 52 en un 49% y en un 20% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA®** y placebo, respectivamente.

En los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc, el 16% de los pacientes tratados con **BENLYSTA®** negativizaron los anti-ADNdc en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo en la Semana 52.

En los pacientes con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de los valores de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARIANA ARCAJA GARRALDA  
CO. DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15478



C3 y C4 en la Semana 52 en un 38% y 44% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**<sup>®</sup> y en un 17% y 19% de los pacientes que recibieron placebo.

De los anticuerpos anti-fosfolípidos, únicamente se midió el anticuerpo anti-cardiolipina. Para el anticuerpo anti-cardiolipina IgA se observó una reducción del 37% en la Semana 52 ( $p=0,0003$ ), para el anticuerpo anti-cardiolipina IgG se observó una reducción del 26% en la Semana 52 ( $p=0,0324$ ) y para el anticuerpo anti-cardiolipina IgM se observó una reducción del 25% ( $p=NS$ ; 0,46).

Se observó una reducción significativa en las células B circulantes, incluyendo células B *naïve*, células B activadas, células plasmáticas, y el subconjunto de células B de LES en la Semana 52.

#### Immunogenicidad

La sensibilidad del análisis para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo anti-fármaco (ADA) no específico fue limitada dada la presencia de principio activo en las muestras recogidas. Se desconoce por tanto, la verdadera ocurrencia de la neutralización de anticuerpos y de anticuerpo anti-fármaco no específico en la población de estudio.

En los dos estudios Fase III, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg fueron positivos para presencia persistente de anticuerpos anti-**BENLYSTA**<sup>®</sup>.

En los estudios Fase III, de los sujetos con anticuerpos anti-**BENLYSTA**<sup>®</sup> persistentemente positivos, 1/10 (10%), 2/27 (7%) y 1/4 (25%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión en el día de administración; las mismas fueron de gravedad leve a moderada. En algunos pacientes con ADA se notificaron eventos adversos (EAs) graves/severos. Las tasas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los sujetos con títulos de anticuerpos persistentemente positivos fueron comparables a las tasas de los pacientes ADA negativos 75/552 (14%), 78/523 (15%), y 83/559 (15%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

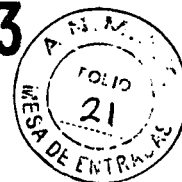
#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de **BENLYSTA**<sup>®</sup> fue evaluada en 2 estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo en 1.684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes tenían LES activo, definido como una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI (SELENA= Evaluación Nacional sobre la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso Sistémico; SLEDAI= Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico)  $\geq 6$  y con anticuerpos antinucleares positivos (ANA) (títulos de ANA  $\geq 1:80$  y/o con anti-ADNdc positivos [ $\geq 30$  unidades/ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de tratamiento estable para LES consistente en (solo o en combinación): Corticosteroides, antipalúdicos, AINEs u otros inmunosupresores. Los dos estudios eran similares en el diseño excepto que BLISS-76 fue un estudio de 76 semanas y BLISS-52 fue un estudio de 52 semanas. En ambos estudios la variable de eficacia primaria se evaluó a las 52 semanas.

Se excluyeron pacientes con nefritis lúpica activa grave y pacientes con actividad lúpica grave en el sistema nervioso central (SNC).

El estudio BLISS-76 se realizó principalmente en América del Norte y Europa Occidental. El tratamiento de base incluía corticosteroides (76%; 46%  $>7,5$  mg/día), inmunosupresores (56%), y antipalúdicos (63%).

El estudio BLISS-52 se realizó en América del Sur, Europa del Este, Asia y Australia. El tratamiento de base incluía corticosteroides (96%; 69%  $>7,5$  mg/día), inmunosupresores (42%), y antipalúdicos (67%).



Al inicio del estudio, el 52% de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), 59% de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 60% musculoesquelética, 16% hematológica, 11% renal y 9% vascular (BILAG A o B al inicio).

El criterio de valoración de eficacia primaria es un criterio compuesto (Índice de Respuesta de LES (SRI)) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de  $\geq 4$  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).

El Índice de Respuesta de LES mide la mejora de la actividad de la enfermedad, sin empeoramiento en cualquier sistema orgánico, o en la condición global del paciente.

**Tabla 1: Tasa de respuesta en la Semana 52**

Respuesta	BLISS-76		BLISS-52		Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	
	Placebo* (n=275)	<b>BENLYSTA®</b> 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	<b>BENLYSTA®</b> 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	<b>BENLYSTA®</b> 10 mg/kg* (n=563)
Índice de Respuesta de LES (SRI)	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferencia observada vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Odds ratio (95% IC) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Componentes del Índice de Respuesta de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI $\geq 4$	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)



Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)
--	-------	-------------------	-------	---------------------	-------	---------------------

\*junto con el tratamiento estándar/atención médica estándar

En un análisis de datos agrupados de los dos estudios, el porcentaje de los pacientes que recibieron >7,5 mg/día de prednisona (o equivalente) en el inicio, y para los pacientes cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos un 25% a una dosis equivalente de prednisona  $\leq$ 7,5 mg/día entre la Semana 40 a 52, fue 17,9% en el grupo que recibió **BENLYSTA**<sup>®</sup> y 12,3% en el grupo que recibió placebo (p=0,0451).

Los brotes en LES se definieron según el Índice de Brotes de LES del SELENA SLEDAI modificado. La mediana del tiempo a la aparición del primer brote se retrasó en el grupo que recibió **BENLYSTA**<sup>®</sup> en comparación con el grupo que recibió placebo (110 vs 84 días, tasa de riesgo relativo=0,84; p=0,012) en el análisis obtenido de los datos agrupados de los estudios BLISS. Los brotes graves se observaron en el 15,6% del grupo que recibió **BENLYSTA**<sup>®</sup> frente al 23,7% del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -8,1%; tasa de riesgo relativo=0,64; p=0,0011).

En el análisis obtenido de los datos agrupados, **BENLYSTA**<sup>®</sup> demostró mejora en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala FACIT-Escala de fatiga. La variación promedio en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con **BENLYSTA**<sup>®</sup> comparado con placebo (4,70 vs 2,46; p=0,0006).

En los subgrupos pre-especificados, los análisis univariante y multivariante del criterio de valoración de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observó en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, incluyendo, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI  $\geq$ 10, pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad, y pacientes con bajos niveles de complemento.

El análisis post-hoc identificó subgrupos que tuvieron una mejor respuesta, como pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos al inicio del estudio, ver **Tabla 2**. De estos pacientes, el 64,5% tenía puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI  $\geq$ 10 al inicio del estudio.

**Tabla 2: Pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos en el inicio**

Subgrupo	Anti-ADNdc positivos y bajos niveles de complemento	
	Placebo (n=287)	<b>BENLYSTA</b> <sup>®</sup> 10 mg/kg (n=305)
Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52		
Tasa de respuesta SRI en la Semana 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en el complemento y anti-ADNdc) en la Semana 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)



Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		17,3
Aparición de brotes graves durante 52 semanas		
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	29,6	19,0
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		10,6
Tiempo hasta la aparición de brote grave [Tasa de riesgo relativo (95% IC)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducción de prednisona en $\geq 25\%$ del nivel basal a $\leq 7,5$ mg/día de la Semana 40 a la 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		6,3
FACIT-mejora de la puntuación de la fatiga desde el inicio hasta la Semana-52 (media)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (diferencia media)		2,21
<b>Estudio BLISS-76 solo</b>	<b>Placebo (n=131)</b>	<b>BENLYSTA® 10 mg/kg (n=134)</b>
Tasa de respuesta SRI en la Semana-76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		12,1

\* Entre pacientes con una dosis de prednisona al inicio  $> 7,5$  mg/día

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con **BENLYSTA®** en uno o más subgrupos de población pediátrica con LES (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para información sobre el uso en pediatría).

#### *Edad y raza*

Se reclutaron muy pocos pacientes mayores de 65 años de edad, o de raza negra/Afroamericana en los estudios clínicos controlados como para establecer conclusiones significativas sobre los efectos de la edad o de la raza en los resultados clínicos.

#### **Propiedades Farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes que recibieron **BENLYSTA®** 10 mg/kg en los dos estudios de Fase III.



#### *Absorción*

**BENLYSTA**<sup>®</sup> se administra por perfusión intravenosa. Las concentraciones séricas máximas de **BENLYSTA**<sup>®</sup> se observaron generalmente al final de la perfusión, o poco después de la misma. La concentración sérica máxima fue de 313 µg/ml (rango: 173-573 µg/ml) en base a la simulación del perfil de concentración en el tiempo utilizando los valores típicos de los parámetros del modelo farmacocinético de la población.

#### *Distribución*

**BENLYSTA**<sup>®</sup> se distribuyó a los tejidos con un volumen global de distribución de 5,29 litros.

#### *Biotransformación*

**BENLYSTA**<sup>®</sup> es una proteína cuya vía de metabolización esperada es la degradación a péptidos de pequeño tamaño y a aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

#### *Eliminación*

Las concentraciones séricas de **BENLYSTA**<sup>®</sup> disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1,75 días y una vida media de eliminación de 19,4 días. El clearance sistémico fue de 215 ml/día (rango: 69-622 ml/día).

#### *Interacciones*

El uso concomitante de micofenolato mofetil, azatioprina, metotrexato e hidroxicloroquina no influyeron sustancialmente en la farmacocinética de **BENLYSTA**<sup>®</sup> basado en los resultados del análisis poblacional farmacocinético. Tampoco han influido significativamente en la farmacocinética de **BENLYSTA**<sup>®</sup> otro amplio rango de medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, e inhibidores HMG-CoA reductasa). La coadministración de esteroides e inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) resultó en un incremento estadísticamente significativo del clearance sistémico en el análisis poblacional farmacocinético. Sin embargo, estos efectos no fueron clínicamente significativos ya que su magnitud resultó en el rango de la variabilidad normal del clearance.

*Población pediátrica:* No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

*Pacientes de edad avanzada (personas de 65 años o más):* **BENLYSTA**<sup>®</sup> se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. En el análisis farmacocinético de la población total del estudio de LES con tratamiento intravenoso, la edad no afectó la exposición a **BENLYSTA**<sup>®</sup>. Sin embargo, teniendo en consideración el pequeño número de sujetos de 65 años o más, no se puede descartar un efecto de la edad de manera concluyente.

*Insuficiencia renal:* No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de **BENLYSTA**<sup>®</sup>. Durante el desarrollo clínico, **BENLYSTA**<sup>®</sup> fue estudiado en pacientes con LES e insuficiencia renal (261 sujetos con insuficiencia renal moderada, clearance de creatinina  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min; 14 sujetos con insuficiencia renal grave, clearance de creatinina  $\geq 15$  y  $< 30$  ml/min). La reducción en el clearance sistémico, estimado mediante modelo farmacocinético (FC) poblacional, para pacientes en los puntos medios de las categorías de insuficiencia renal en relación con los pacientes con un clearance de creatinina en la mediana de la población FC (79,9 ml/min) fue de 1,4% para insuficiencia renal leve (75 ml/min), 11,7% para moderada (45 ml/min) y 24,0% para grave (22,5 ml/min). Aunque la proteinuria ( $> 2$  g/día) incrementó el clearance de **BENLYSTA**<sup>®</sup> y las disminuciones en el clearance de creatinina disminuyeron el clearance de **BENLYSTA**<sup>®</sup>, estos efectos se encuentran dentro del rango de variabilidad esperado. Por tanto, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

RA  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARILYN ARLAYA GARRALDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15478



**Insuficiencia hepática:** No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de **BENLYSTA**<sup>®</sup>. Las moléculas IgG1, como **BENLYSTA**<sup>®</sup>, son catabolizadas mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente, y que no están restringidas al tejido hepático, por lo que es poco probable que cambios en la función hepática tengan efectos en la eliminación de **BENLYSTA**<sup>®</sup>.

**Peso corporal/IMC:** La dosificación de **BENLYSTA**<sup>®</sup> de acuerdo al peso del paciente, conduce a una exposición disminuida en sujetos con bajo peso (IMC <18,5) y al incremento de la exposición en sujetos obesos (IMC >30). Los cambios dependientes del IMC en la exposición no condujeron a los correspondientes cambios en la eficacia. El incremento en la exposición de sujetos obesos que recibieron 10 mg/kg de **BENLYSTA**<sup>®</sup> no dio lugar a un incremento global en las tasas de EA o EA graves en comparación con sujetos obesos que recibieron placebo. Sin embargo, en pacientes obesos se observaron mayores tasas de náuseas, vómitos y diarrea. Ninguno de estos eventos gastrointestinales en pacientes obesos fue grave.

No se recomienda ajuste de dosis en sujetos de bajo peso u obesos.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup> debe ser iniciado y supervisado por un médico calificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES. Las perfusiones de **BENLYSTA**<sup>®</sup> deben administrarse por un profesional sanitario calificado con experiencia en la administración de tratamientos por perfusión. La administración de **BENLYSTA**<sup>®</sup> puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión graves o que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Se ha notificado que los pacientes desarrollan síntomas de hipersensibilidad aguda varias horas después de la administración de la perfusión. También se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**). Por tanto, **BENLYSTA**<sup>®</sup> debe administrarse en un entorno que disponga de recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío.

Los pacientes tratados con **BENLYSTA**<sup>®</sup> deben conocer el potencial riesgo de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves o que puedan poner en riesgo la vida, la posibilidad de aparición de reacciones de inicio tardío o la recurrencia de los síntomas. Se debe proporcionar el prospecto al paciente siempre que se le administre **BENLYSTA**<sup>®</sup> (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

No se dispone, o son insuficientes, los datos sobre los efectos de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes con nefritis lúpica activa grave o con actividad lúpica grave en el SNC. De aquí que, no se recomienda **BENLYSTA**<sup>®</sup> para el tratamiento de estas condiciones (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### **Posología**

Antes de la perfusión con **BENLYSTA**<sup>®</sup> puede administrarse medicación previa incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

La dosis recomendada de **BENLYSTA**<sup>®</sup> es 10 mg/kg los Días 0; 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. La condición del paciente debe evaluarse continuamente. La interrupción del tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup> debe valorarse si no existe mejora en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.



### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada (>65 años)*

No se ha establecido la eficacia y seguridad de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes >65 años se limitan a <1,6% de la población de estudio. Por tanto, no se recomienda el uso de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. En caso de que la administración de **BENLYSTA**<sup>®</sup> a pacientes de edad avanzada se considere necesaria, no es necesario ajustar la dosis (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

#### *Insuficiencia renal*

**BENLYSTA**<sup>®</sup> ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal. En base a la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la ausencia de datos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

#### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios específicos con **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en niños (menores de 18 años de edad). No hay datos disponibles.

### Modo de administración

**BENLYSTA**<sup>®</sup> se administra por perfusión intravenosa, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración. Para las instrucciones sobre reconstitución, dilución, y conservación del medicamento antes de la administración, ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**.

**BENLYSTA**<sup>®</sup> debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para tratar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis.

**BENLYSTA**<sup>®</sup> debe administrarse por perfusión durante un periodo de una 1 hora.

**BENLYSTA**<sup>®</sup> no debe administrarse como un bolo intravenoso.

La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes deben ser monitoreados durante la administración de **BENLYSTA**<sup>®</sup> y por un periodo apropiado luego de la misma (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Ver **FÓRMULA CUALI-**



CUANTITATIVA).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**BENLYSTA**<sup>®</sup> no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- actividad lúpica grave en el SNC,
- nefritis lúpica activa grave (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**),
- VIH,
- pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C,
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl),
- antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

**Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre las células B o ciclofosfamida**

**BENLYSTA**<sup>®</sup> no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos que actúan sobre las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución cuando **BENLYSTA**<sup>®</sup> se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre las células B o ciclofosfamida.

**Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad**

La administración de **BENLYSTA**<sup>®</sup> puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración de **BENLYSTA**<sup>®</sup> debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las primeras dos perfusiones; sin embargo, debe tenerse en cuenta el riesgo en cada perfusión administrada. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

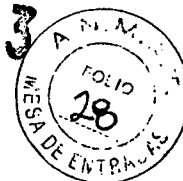
Antes de la perfusión de **BENLYSTA**<sup>®</sup> puede administrarse medicación previa incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético. Sin embargo, no hay datos suficientes para determinar si la medicación previa puede disminuir la frecuencia o la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión.

En los estudios clínicos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y las reacciones de hipersensibilidad afectaron aproximadamente al 0,9% de los pacientes, e incluyeron reacciones anafilácticas, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras dos perfusiones y tendieron a disminuir con las perfusiones subsiguientes (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se ha observado una demora en la aparición de reacciones agudas de hipersensibilidad. Por lo tanto, los pacientes deberían ser monitoreados durante y por un período de tiempo apropiado luego de la administración de **BENLYSTA**<sup>®</sup>. Los pacientes tratados con **BENLYSTA**<sup>®</sup> deben ser advertidos del riesgo potencial, los signos y los síntomas de esas reacciones, y la importancia de buscar atención médica inmediatamente.

**Infecciones**

El mecanismo de acción de **BENLYSTA**<sup>®</sup> podría aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Los médicos deberán tener precaución cuando consideren el uso de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes con infecciones crónicas o antecedentes de infección recurrente. Los pacientes que reciben tratamiento para infecciones crónicas no deben iniciar el tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup>. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup> deben ser estrechamente monitoreados. Se desconoce el riesgo de utilizar **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes con tuberculosis activa o latente.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA ARCAYA GARRALDA  
 CO - DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 15478



### Inmunización

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que **BENLYSTA**<sup>®</sup>, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron **BENLYSTA**<sup>®</sup>. Dado su mecanismo de acción, **BENLYSTA**<sup>®</sup> puede interferir con la respuesta a la inmunización. Se desconoce la eficacia de la vacunación simultánea en pacientes que reciben **BENLYSTA**<sup>®</sup>. Datos limitados sugieren que **BENLYSTA**<sup>®</sup> no afecta significativamente la capacidad para mantener una respuesta inmune protectora a la inmunización recibida antes de la administración de **BENLYSTA**<sup>®</sup>. En un subestudio, se encontró que en un pequeño grupo de pacientes que habían sido previamente vacunados contra tétanos, neumococo o gripe mantenían títulos de anticuerpos protectores tras el tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup>. En aquellos sujetos que recibieron **BENLYSTA**<sup>®</sup> no hay datos suficientes para emitir una conclusión relacionada con la capacidad de generar una respuesta protectora a las vacunas.

### Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Los medicamentos inmunomoduladores, incluyendo **BENLYSTA**<sup>®</sup>, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se continúa el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia maligna. No se estudiaron pacientes con neoplasia maligna en los últimos 5 años, a excepción de aquellos con cáncer de células basales o de células escamosas de la piel, o cáncer de cuello de útero, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

### Interacciones

No se han realizado estudios de interacción.

En estudios clínicos de pacientes con LES, la administración concomitante de micofenolato mofetil, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroides, aspirina, e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no han tenido efectos significativos en la exposición a **BENLYSTA**<sup>®</sup> (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas).

### Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Los datos preclínicos no demuestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

La administración intravenosa y subcutánea en monos dio como resultado la reducción esperada en el recuento de células B en los tejidos periférico y linfoide, sin evidencias toxicológicas asociadas.

Se han realizado estudios de reproducción en monos cynomolgus preñados a los que se administró 150 mg/kg de **BENLYSTA**<sup>®</sup> por perfusión intravenosa (aproximadamente 9 veces la exposición clínica máxima anticipada en humanos) cada 2 semanas durante 21 semanas, y el tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup> no se asoció con efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad materna, toxicidad en el desarrollo o teratogenicidad.

Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a la reducción esperada reversible de las células B tanto en hembras como en crías y a la reducción reversible de IgM en crías de monos. El número de células B se recuperó tras suspender el tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup> en aproximadamente 1 año tras el parto en monos adultos y a los 3 meses de vida en crías de mono; los niveles de IgM en crías expuestas *in útero* a **BENLYSTA**<sup>®</sup> se recuperaron a los 6 meses de edad.

Los efectos en la fertilidad de monos machos y hembras se evaluaron mediante estudios toxicológicos a dosis repetidas de 6 meses de duración con **BENLYSTA**<sup>®</sup> a dosis de hasta, e incluyendo 50 mg/kg. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los órganos reproductivos masculino y femenino en animales sexualmente maduros. Una evaluación informal del



ciclo menstrual en hembras, demostró que no se producen cambios en el mismo relacionados con **BENLYSTA**<sup>®</sup>.

Como **BENLYSTA**<sup>®</sup> es un anticuerpo monoclonal, no se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad o estudios de fertilidad (masculina o femenina).

### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

#### *Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres*

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup> y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento.

#### *Embarazo*

Existen datos limitados relativos al uso de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los estudios animales en monos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**), aparte del efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B.

No debe utilizarse **BENLYSTA**<sup>®</sup> durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

#### *Lactancia*

Se desconoce si **BENLYSTA**<sup>®</sup> se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente tras la ingestión. Sin embargo, **BENLYSTA**<sup>®</sup> fue detectado en la leche de las hembras mono a las que se les administró 150 mg/kg cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con **BENLYSTA**<sup>®</sup>, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### *Fertilidad*

No hay datos sobre los efectos de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados formalmente en estudios animales (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se espera observar efectos perjudiciales en estas actividades dada la farmacología de **BENLYSTA**<sup>®</sup>. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de **BENLYSTA**<sup>®</sup> deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran uso de su juicio, habilidades motoras o cognitivas.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

#### *Resumen del perfil de seguridad*

La seguridad de **BENLYSTA**<sup>®</sup> en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios controlados con placebo.

Los resultados descriptos a continuación reflejan la exposición a **BENLYSTA**<sup>®</sup> 10 mg/kg en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas. En algunos pacientes, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la Semana 52. Los pacientes recibieron **BENLYSTA**<sup>®</sup> 10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28, y posteriormente cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos para el LES de forma concomitante: Corticosteroides, medicamentos inmunomoduladores, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA ARCAYA GARRALDA  
 CO - DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 15478



En el 93% de los pacientes tratados con **BENLYSTA**<sup>®</sup> y en el 92% de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ( $\geq 10\%$  de los pacientes con LES tratados con **BENLYSTA**<sup>®</sup> junto con el tratamiento estándar y en una tasa  $\geq 1\%$  mayor que placebo) fueron náuseas, diarrea, y pirexia. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7% para ambos grupos de pacientes, aquellos tratados con **BENLYSTA**<sup>®</sup> y aquellos pacientes que recibieron placebo.

*Lista tabulada de reacciones adversas*

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes  $> 1/10$

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción(es) adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, por ejemplo bronquitis, cistitis.
	Frecuentes	Gastroenteritis viral, faringitis, nasofaringitis.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Leucopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuentes	Depresión, insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Migraña
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Urticaria, erupción cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Dolor en las extremidades
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión*, pirexia

\*Las "reacciones de hipersensibilidad" abarcan un grupo de términos, incluyendo anafilaxis, y

pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Las "reacciones relacionadas con la perfusión" abarcan un grupo de términos y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen bradicardia, mialgia, cefalea, erupción cutánea, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, mareos, y artralgia. Debido al solapamiento de signos y síntomas, no es posible distinguir en todos los casos entre las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la perfusión.

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad: La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad que se produjeron durante o el mismo día de una perfusión fue 17% en el grupo que recibió **BENLYSTA**<sup>®</sup> y 15% en el grupo que recibió placebo, de los que el 1% y 0,3%, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento.

Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la perfusión, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda pueden producirse el día después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

Se observó una demora en la aparición de las reacciones de hipersensibilidad aguda de varias horas luego de la perfusión, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas luego de la resolución inicial de los síntomas luego de un tratamiento adecuado.

Infecciones: La incidencia global de las infecciones fue 70% en el grupo que recibió **BENLYSTA**<sup>®</sup> y 67% en el grupo que recibió placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con **BENLYSTA**<sup>®</sup> y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**<sup>®</sup> o placebo. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,6% de los pacientes que recibieron **BENLYSTA**<sup>®</sup> y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron infecciones oportunistas en tres pacientes tratados con **BENLYSTA**<sup>®</sup>. En un caso, la relación causal es improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso fue del 4% en el grupo que recibió **BENLYSTA**<sup>®</sup> y del 2% en el grupo que recibió placebo.

Trastornos psiquiátricos: Se produjo insomnio en el 7% del grupo que recibió **BENLYSTA**<sup>®</sup> y 5% en el grupo placebo. Se notificaron casos de depresión en 5% y 4% de los grupos que recibieron **BENLYSTA**<sup>®</sup> y placebo, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales: Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) tratados con **BENLYSTA**<sup>®</sup> presentaron tasas más altas de náuseas, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥18,5 a ≤30 kg/m<sup>2</sup>). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

No existe experiencia clínica con sobredosis de **BENLYSTA**<sup>®</sup>.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg en humanos por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1; 4; o 10 mg/kg.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser observados cuidadosamente y se les administrará cuidados de apoyo, según corresponda.

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.



Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.  
Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 1 vial.

**CONSERVACIÓN:**

*Vial sin abrir*

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

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

*Solución reconstituida*

Tras la reconstitución con agua para inyectables, la solución reconstituida, si no se utiliza inmediatamente, debe protegerse de la luz solar directa, y conservarse en heladera entre 2°C - 8°C.

*Solución reconstituida y diluida para perfusión*

La solución de **BENLYSTA**<sup>®</sup> diluida con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección puede conservarse entre 2°C - 8°C o temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C).

El tiempo total desde la reconstitución de **BENLYSTA**<sup>®</sup> hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

*Incompatibilidades*

**BENLYSTA**<sup>®</sup> no es compatible con glucosa al 5%.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados a continuación.

*Preparación de la solución para perfusión*

Reconstitución

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Dejar el vial 10-15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C).

**ADVERTENCIA: Los viales de 5 ml y de 20 ml se reconstituyen con diferentes volúmenes de diluyente, ver abajo:**

*Vial conteniendo 120 mg*

El vial monodosis de 120 mg de **BENLYSTA**<sup>®</sup> se reconstituye con 1,5 ml de agua para inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de **BENLYSTA**<sup>®</sup>.

*Vial conteniendo 400 mg*

El vial monodosis de 400 mg de **BENLYSTA**<sup>®</sup> se reconstituye con 4,8 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de **BENLYSTA**<sup>®</sup>.

RA  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA ARLAYA GARRALDA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 15478

5 1 3 3



Cantidad de BENLYSTA®	Tamaño de Vial	Volumen de Diluyente	Concentración Final
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

El flujo de agua para inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Girar suavemente el vial durante 60 segundos. Permitir que el vial alcance la temperatura ambiente (entre 15°C - 25°C) durante la reconstitución, girar suavemente el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. **No agitar**. Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 minutos después de añadir el agua, pero puede tardar hasta 30 minutos.

Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

Si para la reconstitución de **BENLYSTA®** se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe girarse más de 30 minutos.

#### Antes de diluir BENLYSTA®

Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

#### *Vial conteniendo 120 mg*

Tras la reconstitución, extraer un volumen de 1,5 ml (correspondiente a 120 mg de **BENLYSTA®**) de cada vial.

#### *Vial conteniendo 400 mg*

Tras la reconstitución, extraer un volumen de 5 ml (correspondiente a 400 mg de **BENLYSTA®**) de cada vial.

#### Dilución

El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección.

Las soluciones intravenosas de glucosa al 5% son incompatibles con **BENLYSTA®** y no deben usarse.

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de **BENLYSTA®** necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de **BENLYSTA®** a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

Comprobar visualmente la solución de **BENLYSTA®** antes de la administración para detectar cualquier partícula extraña o decoloración. Desechar la solución si se observa cualquier partícula extraña o decoloración.

El tiempo total desde la reconstitución de **BENLYSTA®** hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

#### Forma de administración

**BENLYSTA®** se administra mediante perfusión durante un periodo de 1 hora.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARINA ARAYA GARBALDA  
 CO - DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 15478

5 1 3 3



No se debe administrar **BENLYSTA**<sup>®</sup> en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de **BENLYSTA**<sup>®</sup> con otros agentes.

No se han observado incompatibilidades entre **BENLYSTA**<sup>®</sup> y las bolsas de polivinilcloruro y poliolefina.

*Eliminación*

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.675.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Hospira Inc, Estados Unidos.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italia.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

RA

SmPC EMA 25/05/12 / GDS08-IPI06

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

**BENLYSTA**<sup>®</sup> es una marca registrada de Human Genome Sciences Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.

