



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-1-47-2002-000214-21-3

VISTO el EX-1-47-2002-000214-21-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BENLYSTA / BELIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobado por Certificado N° 56.675.

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

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 Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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 la autorización nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal BENLYSTA / BELIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobado por Certificado N° 56.675.

ARTÍCULO 2º. - Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2021-85254963-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3º. - Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2021-85254859-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-0000214-21-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.09.23 12:27:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.23 12:27:23 -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 monoclóridrato 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 monoclóridrato 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 Solución Inyectable (belimumab) está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo y con autoanticuerpos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar, y
- Pacientes adultos con nefritis lúpica activa que están recibiendo tratamiento estándar.

Limitaciones de uso: La eficacia de BENLYSTA no ha sido evaluada en pacientes con lupus activo severo del sistema nervioso central. BENLYSTA no ha sido estudiado en combinación con otros agentes biológicos. 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 monoclóridrato, 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.

En el tratamiento con BENLYSTA en pacientes adultos 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.

La respuesta farmacodinámica observada en pacientes de raza negra (Estudio 4) fue consistente con los estudios previos.

En pacientes con nefritis lúpica activa (Estudio 5), después del tratamiento con BENLYSTA, hubo una disminución de la IgG sérica desde la Semana 4 y, posteriormente, hubo un aumento de los niveles séricos de IgG que se asoció con una disminución de la proteinuria. La reducción de los autoanticuerpos, el aumento del complemento y la reducción de los linfocitos B totales y subgrupos de linfocitos B fue consistente con lo observado en los estudios de LES.

No se estableció la relevancia clínica de los biomarcadores farmacodinámicos mencionados

Propiedades farmacocinéticas

Vía intravenosa en adultos

Lupus eritematoso sistémico: Los parámetros farmacocinéticos que se detallan en la Tabla 1 están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes adultos 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
Clearance sistémico (CL, ml/día)	215
Volumen de distribución (V_{ss} , L)	5

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

Nefritis lúpica: se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 224 pacientes adultos con nefritis lúpica que recibieron belimumab 10 mg/kg por vía intravenosa (Días 0, 14, 28 y luego cada 28 días hasta 104 semanas) más tratamiento estándar (ver **Estudios clínicos**). En pacientes con nefritis lúpica, debido a un clearance incrementado asociado a la proteinuria, la exposición a belimumab fue inicialmente menor que la observada en los estudios de LES y se observó una exposición menor a belimumab en pacientes con proteinuria más alta. Cuando la proteinuria se redujo a aproximadamente ≤ 1 g/g después del tratamiento, el clearance y la exposición a belimumab fueron similares a los observados en pacientes con LES que recibieron belimumab 10 mg/kg por vía intravenosa. Los datos disponibles no respaldan un ajuste de la dosis en pacientes con proteinuria elevada.

Vía subcutánea en adultos

Lupus eritematoso sistémico: Los parámetros farmacocinéticos que se detallan en la Tabla 2 están basados en parámetros poblacionales estimados para los 661 pacientes luego de la administración subcutánea de belimumab 200 mg una vez por semana. 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
Clearance sistémico (CL, ml/día)	204
Volumen de distribución (V_{ss} , L)	5

Nefritis lúpica: Según el modelo farmacocinético poblacional y la simulación de la dosis de carga semanal subcutánea de 400 mg, se predijo que la concentración promedio de belimumab durante las primeras 12 semanas sería de 78 mcg/mL, que es similar a la concentración estimada de 89 mcg/mL para la dosis intravenosa. La dosis de carga de 400 mg semanales proporciona concentraciones en estado estacionario a partir de la Semana 2 de administración. Se prevé que las concentraciones medias en estado estacionario de la dosis subcutánea de belimumab 200 mg una vez a la semana en adultos con nefritis lúpica sean similares a las observadas en adultos con nefritis lúpica que reciben belimumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

La siguiente información se basa en el análisis farmacocinético poblacional.

Edad

La edad no tuvo influencia significativa sobre la farmacocinética de belimumab, donde la mayoría de los pacientes (74%) tenían entre 18 y 45 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de escasos datos farmacocinéticos sobre pacientes de edad avanzada ya que menos del 2% de los pacientes incluidos en el análisis farmacocinético tenían 65 años de edad o más (ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

Género

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% raza blanca, 16% raza asiática, 16% nativos de Alaska/aborígenes estadounidenses y 14% raza negra en los Estudios 1, 2 y 3. En el Estudio 4 solo se enrolaron pacientes de raza negra. La distribución racial para la administración subcutánea (Estudio 6) 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 en adultos. 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 ($Cl_{Cr} \geq 60$ y < 90 ml/min), moderada ($Cl_{Cr} \geq 30$ y < 60 ml/min) y grave ($Cl_{Cr} \geq 15$ 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 de belimumab (ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

Interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios formales de interacción medicamentosa con BENLYSTA. El uso concomitante de micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina y/o 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

La seguridad y eficacia de BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar fue evaluada en 4 estudios de distribución aleatoria, doble ciego, controlados con placebo en 2.581 pacientes adultos con LES (Estudio 1, NCT #00071487, Estudio 2, NCT #00410384, Estudio 3, NCT #00424476 y Estudio 4 NCT #01632241) de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Se excluyeron los pacientes con nefritis lúpica activa severa y con lupus activo severo del SNC.

Los pacientes recibieron 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.

Además, la seguridad y eficacia de BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 448 pacientes adultos con nefritis lúpica activa (Estudio 5; NCT #01639339).

Estudios clínicos con administración intravenosa a adultos con LES

Estudio 1: LES - BENLYSTA 1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg - Intravenosa

El Estudio 1 enroló a 449 pacientes y evaluó dosis de 1 mg/kg, 4 mg/kg 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 fueron 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: LES - BENLYSTA 1 mg/kg - Intravenosa

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 estaban recibiendo en el momento del estudio otros agentes biológicos. No se permitió la ciclofosfamida intravenosa dentro de los 6 meses previos 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 incluyeron 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%) recibían 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 o 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 o 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 52 Semanas 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% <i>P</i> =0,104	43% <i>P</i> =0,021	44%	51% <i>P</i> =0,013	58% <i>P</i> <0,001
Relación de probabilidad (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 SELENA-SLEDAI \geq 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 por 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/afroamericanos

En los Estudios 2 y 3 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).

Estudio 4: LES - BENLYSTA 10 mg/kg - Intravenosa

El Estudio 4 fue un estudio aleatorio 2:1, controlado con placebo en pacientes de raza negra con LES (n=448) realizado en América del Norte, América del Sur, Europa y África (mismo diseño de estudio que los Estudios 2 y 3 con las excepciones de que los pacientes tenían un puntaje SELENA-SLEDAI inicial \geq 8 y se utilizaba el puntaje SLEDAI-2K modificado para proteinuria). La población tenía una edad media de 39 años (rango: 18 a 71) y el 97% eran mujeres. La proporción de pacientes de raza negra que lograron una respuesta SRI-S2K en la Semana 52 (punto final

primario), y los componentes individuales del punto final, fueron mayores en el grupo que recibió BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar en relación con el grupo que recibió placebo más tratamiento estándar. Sin embargo, la diferencia de tratamiento no fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

Tabla 4. Tasa de respuesta clínica en pacientes de raza negra con LES después de 52 semanas de tratamiento (Estudio 4)

Respuesta	Placebo + Tratamiento estándar (n=149)	BENLYSTA 10 mg/kg + Tratamiento estándar (n=299)
Índice de respuesta de LES (SRI-S2K) ^a	42%	49%
Relación de probabilidades (IC 95%)		1,4 (0,9; 2,1) P=0,107
Componentes del índice de respuesta de LES (SRI-S2K)		
Porcentaje de pacientes con reducción en SELENA-SLEDAI-S2K ≥ 4	42%	50%
Relación de probabilidades (IC 95%)		1,5 (1,0; 2,2)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento según el índice BILAG	62%	68%
Relación de probabilidades (IC 95%)		1,2 (0,8; 1,9)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento por PGA	64%	70%
Relación de probabilidades (IC 95%)		1,3 (0,8; 1,9)

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

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, recibieron >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 $\leq 7,5$ mg/día entre las Semanas 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 >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.

Estudios clínicos con administración intravenosa en adultos con nefritis lúpica

Estudio 5: Nefritis lúpica - BENLYSTA 10 mg/kg – Intravenosa

La seguridad y eficacia de BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 1 hora los Días 0, 14, 28 y luego cada 28 días más tratamiento estándar fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 104 semanas en 448 pacientes con nefritis lúpica activa proliferativa y/o membranosa (Estudio 5). Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de LES según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología; nefritis lúpica de clase III, IV y/o V comprobada por biopsia; y tenían enfermedad renal activa al momento de la selección que requería tratamiento estándar: corticosteroides con 1) micofenolato para inducción seguido de micofenolato para mantenimiento, o 2) ciclofosfamida para inducción seguida de azatioprina para mantenimiento.

Este estudio se realizó en Asia, América del Norte, América del Sur y Europa. La media de la edad de los pacientes fue de 33 años (rango: 18 a 77); la mayoría (88%) eran mujeres.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la respuesta renal de eficacia primaria (PERR, por sus siglas en inglés) en la Semana 104, definida como una respuesta en la Semana 100 confirmada mediante una medición repetida en la Semana 104 de los siguientes parámetros: relación proteína:creatinina en orina (uPCR) $\leq 0,7$ g/g y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² o sin disminución de la TFGe $>20\%$ del valor anterior a la exacerbación.

Los principales criterios de valoración secundarios incluyeron:

- Respuesta renal completa (CRR, por sus siglas en inglés) definida como una respuesta en la Semana 100 confirmada por una medición repetida en la Semana 104 de los siguientes parámetros: uPCR $<0,5$ g/g y TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m² o sin disminución de la TFGe $>10\%$ del valor anterior a la exacerbación.
- PERR en la Semana 52.
- Tiempo transcurrido hasta el evento relacionado con el riñón o la muerte (evento relacionado con el riñón se definió como el primer evento de enfermedad renal en etapa terminal, duplicación de la creatinina sérica, empeoramiento renal (definido por aumento cuantificado de proteinuria y/o función renal alterada) o recepción de tratamiento prohibido indicado por un control inadecuado de la nefritis lúpica o para manejar una exacerbación renal).

La proporción de pacientes que alcanzaron PERR en la Semana 104 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar (Tabla 5). Los principales criterios de valoración secundarios también mostraron una mejora significativa con BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar (Tabla 5 y Tabla 6).

Tabla 5. Resultados de eficacia en adultos con nefritis lúpica (Estudio 5)

Criterio de valoración de la Eficacia^a	Placebo + Tratamiento estándar n=223	BENLYSTA + Tratamiento estándar n=223	Relación de probabilidades (OR) vs. Placebo (IC 95%)
Respuesta renal de eficacia primaria (PERR) en la Semana 104^{b,c} Respondedores	32%	43%	1,6 (1,0; 2,3) <i>P</i> =0,031
Componentes de la PERR			
Relación proteina:creatinina en orina ≤0,7 g/g	34%	44%	1,5 (1,0; 2,3)
TFGe ≥60 ml/min/1,73 m ² o sin disminución de la TFGe >20% desde el valor previo a la exacerbación	50%	57%	1,3 (0,9; 1,9)
Respuesta renal completa (CRR) en la Semana 104^{b,c} Respondedores	20%	30%	1,7 (1,1; 2,7) <i>P</i> =0,017
Componentes de la CRR			
Relación proteina:creatinina en orina <0,5 g/g	29%	39%	1,6 (1,1; 2,4)
TFGe ≥90 ml/min/1,73 m ² o sin disminución de la TFGe >10% desde el valor previo a la exacerbación	40%	47%	1,3 (0,9; 2,0)
PERR a la Semana 52^b Respondedores	35%	47%	1,6 (1,1; 2,4) <i>P</i> =0,025

TFGe = Tasa de filtración glomerular estimada.

^a PERR en la Semana 104 fue el análisis primario de la eficacia; la CRR en la Semana 104 y la PERR en la Semana 52 se incluyeron en la jerarquía de pruebas preespecificada.

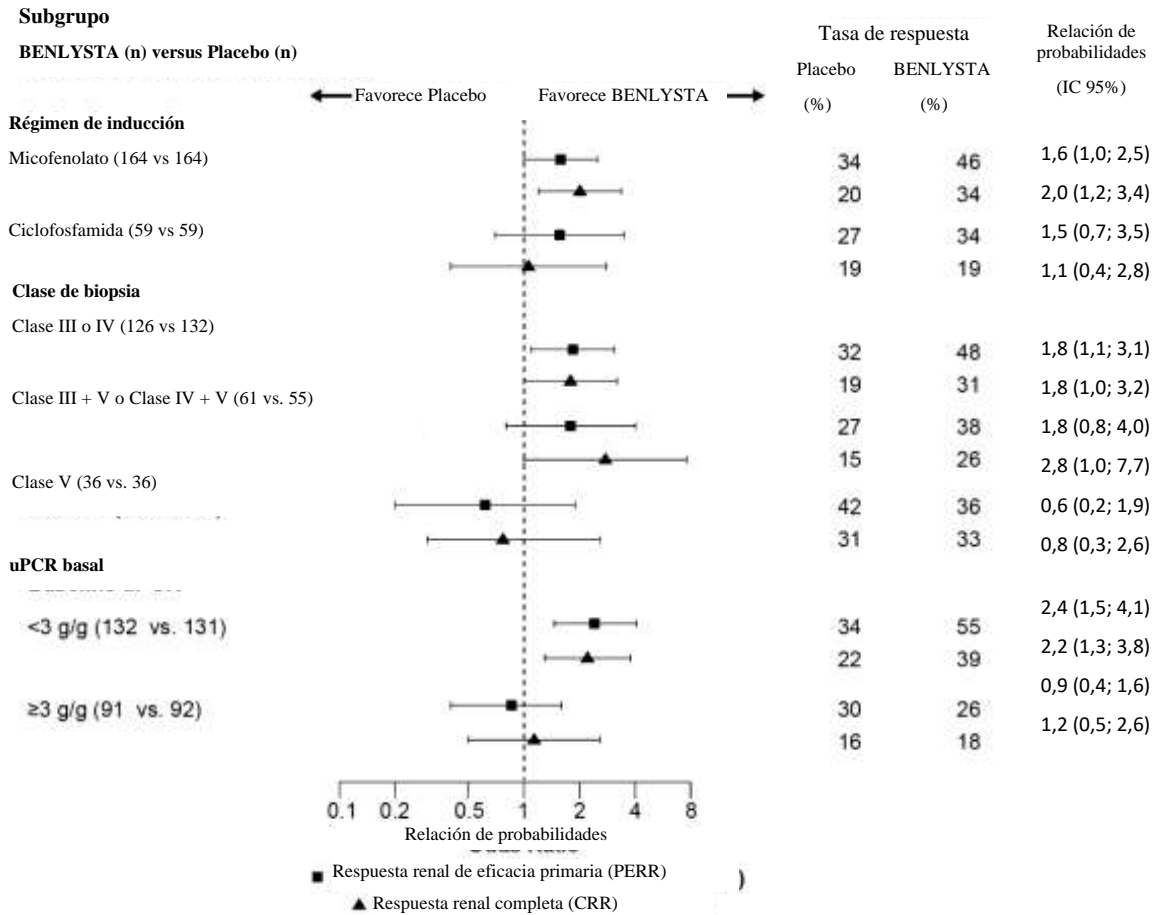
^b Para ser considerado un respondedor, el tratamiento con esteroides tenía que reducirse a ≤10 mg/día a partir de la Semana 24. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento en forma anticipada, recibieron medicación prohibida, aumentaron el tratamiento estándar, o se retiraron del estudio se consideraron no respondedores. Los medicamentos prohibidos y los aumentos en el tratamiento estándar se definieron como: 1) uso de corticosteroides por encima de lo permitido por el protocolo; 2) agentes inmunosupresores adicionales (excepto los tópicos) más allá de sus regímenes de inducción/mantenimiento; 3) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o antipalúdicos iniciados después de la Semana 24; 4) exceder las dosis permitidas por el protocolo para el tratamiento estándar (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato); o 5) otros agentes biológicos, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.

^c El porcentaje de pacientes que no tomaron medicamentos prohibidos o tuvieron un aumento en

el tratamiento estándar en la Semana 104 fue del 83% para BENLYSTA y del 74% para placebo.

En los análisis descriptivos de subgrupos, las tasas de PERR y CRR se examinaron según el tratamiento de inducción (micofenolato o ciclofosfamida), la clase de biopsia (Clase III o IV, Clase III + V o Clase IV + V, o Clase V) y los niveles de uPCR en el período basal (<3 g/g o ≥3 g/g; análisis post-hoc) (Figura 1).

Figura 1. Relación de probabilidades de PERR y CRR en la Semana 104 en todos los subgrupos^{a, b} (Estudio 5)

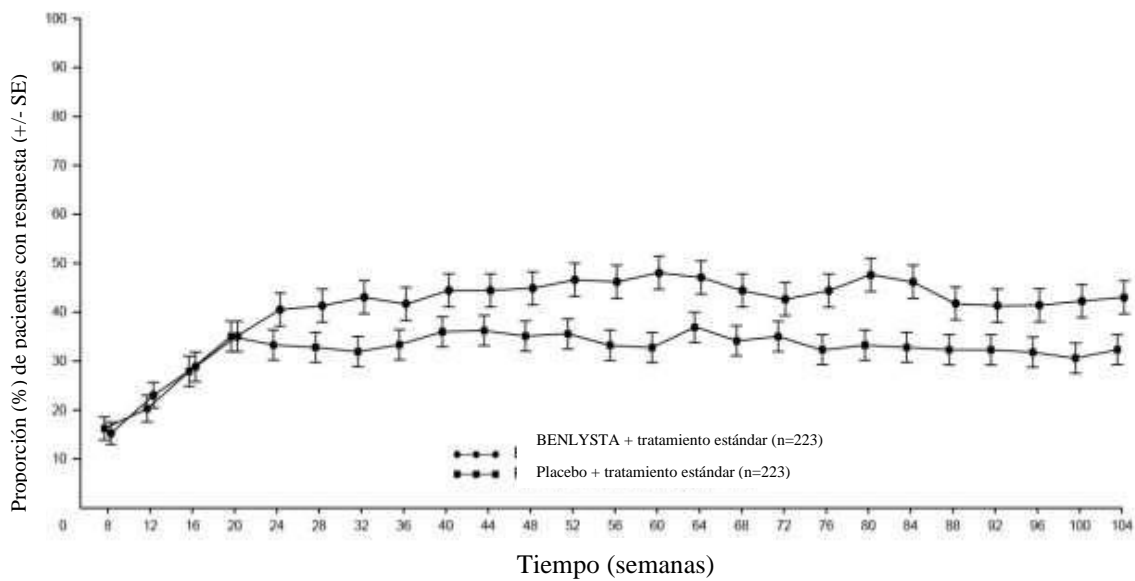


^aClase III = Nefritis lúpica proliferativa focal; Clase IV = Nefritis lúpica proliferativa difusa; Clase V = Nefritis lúpica membranosa; Clase III + V = Nefritis lúpica proliferativa membranosa-focal mixta; Clase IV + V = Nefritis lúpica proliferativa membranosa-difusa mixta.

^b La relación proteína:creatinina basal en orina (uPCR) fue un análisis post-hoc.

La proporción de respondedores para PERR por visita hasta la Semana 104 se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Respuesta renal de eficacia primaria (PERR) en adultos con nefritis lúpica (+/- Error estándar) por Visita^a (Estudio 5)



^a El análisis es descriptivo; las barras representan el error estándar. Es posible que los mismos pacientes no hayan respondido en cada momento.

En el Estudio 5, los pacientes que recibieron BENLYSTA fueron significativamente menos propensos a experimentar un evento relacionado con el riñón o la muerte en comparación con el placebo (Tabla 6).

Tabla 6. Tiempo hasta el evento relacionado con el riñón o la muerte en adultos con nefritis lúpica (Estudio 5)

Criterio de valoración de la eficacia	Placebo + Tratamiento estándar n=223	BENLYSTA + Tratamiento estándar n=223	Coficiente de Riesgo (HR) vs. Placebo (IC 95%)
Tiempo hasta el evento relacionado con el riñón o la muerte^a			
Porcentaje de pacientes con evento ^b	28%	16%	
Número de pacientes con evento	63	35	
Tiempo hasta el evento ^c			0,5 (0,3; 0,8) P=0,001
Componentes del criterio de valoración ^d			
Porcentaje de pacientes con evento			
Enfermedad renal en etapa terminal (ERET)	0,4%	1%	
Duplicación de la creatinina sérica desde el período basal	4%	1%	
Empeoramiento renal ^e	18%	8%	
Fracaso del tratamiento relacionado con los riñones ^f	16%	9%	
Muerte	1%	0,4%	

^a Tiempo transcurrido hasta el evento relacionado con el riñón o la muerte incluidos en la jerarquía de pruebas preespecificadas.

^b Al excluir las muertes del análisis (1 para BENLYSTA; 2 para placebo), el porcentaje de pacientes con un evento relacionado con el riñón fue del 15% para BENLYSTA en comparación con el 27% para placebo (HR = 0,5; IC 95%: 0,3, 0,8).

^c Los pacientes que interrumpieron el tratamiento, se retiraron del estudio, se perdieron durante el seguimiento o tuvieron un fracaso del tratamiento no relacionado con la enfermedad renal fueron censurados en la fecha del evento. Los pacientes que completaron el período de tratamiento de 104 semanas fueron censurados en la visita de la Semana 104. El tiempo hasta el evento se definió como (fecha del evento menos fecha de inicio del tratamiento más 1 día).

^d Los pacientes podrían haber tenido más de un evento; el primer evento contribuyó al criterio de valoración general.

^e El empeoramiento renal se definió prospectivamente como el desarrollo de aumento de proteinuria y/o deterioro de la función renal definida como: 1) Aumento de proteinuria (usando orina puntual): un aumento reproducible en los niveles de proteína en orina de 24 horas a >1 g/g si el valor basal fue <0,2 g/g o >2 g/g si el valor basal estaba entre 0,2 g/g y 1 g/g o más del doble del valor inicial si el valor inicial era >1 g/g; y 2) Deterioro de la función renal: una disminución reproducible de la TFGe de >20% acompañada de al menos 1 de los siguientes: proteinuria (>1 g/g), cilindros de glóbulos rojos o cilindros de glóbulos blancos.

^f El fracaso del tratamiento relacionado con el riñón se definió de forma prospectiva como la ingesta de medicamentos prohibidos para el control inadecuado de la nefritis lúpica o el tratamiento de las exacerbaciones renales.

En los análisis descriptivos de subgrupos del tiempo transcurrido hasta el evento relacionado con el riñón o la muerte, los resultados fueron consistentes con el criterio de valoración general independientemente del tratamiento de inducción (micofenolato o ciclofosfamida), la clase de biopsia (Clase III o IV, Clase III + V o Clase IV + V, o Clase V; análisis post-hoc), y la proteinuria basal (<3 g/g o ≥3 g/g; análisis post-hoc). La diferencia del tratamiento fue impulsada principalmente por el empeoramiento renal y los componentes del criterio de valoración de falla del tratamiento asociada a un evento renal.

Estudios clínicos con administración subcutánea a adultos con LES

Estudio 6: LES - BENLYSTA 200 mg - Subcutáneo

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 adultos con LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (Estudio 6, NCT #01484496). Se excluyeron a 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) y/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 tratamiento 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 incluyeron corticosteroides (86%), antipalúdicos (69%) e inmunosupresores (46%, incluyendo azatioprina, metotrexato y micofenolato). La mayoría de los pacientes (alrededor del 80%) recibieron 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 versus otro) y raza (negra versus 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.

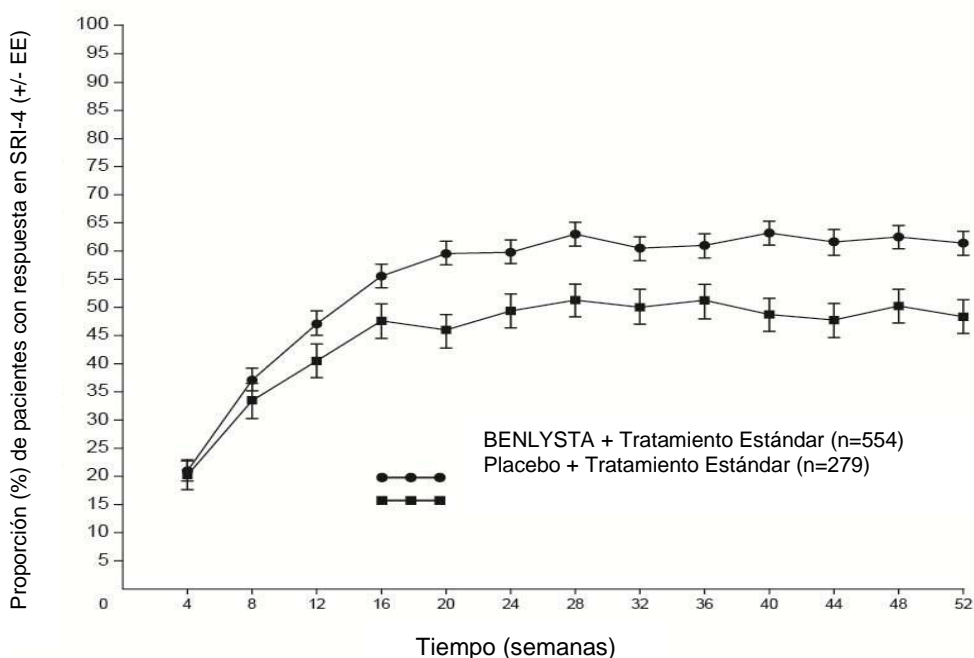
La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de SRI-4 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar. Las tendencias que comparan los grupos de tratamiento con respecto a la probabilidad de respuesta para los componentes individuales del criterio de valoración concordaron con las de SRI-4 (Tabla 7).

Tabla 7: Tasa de respuesta clínica en pacientes con LES luego de 52 Semanas de tratamiento (Estudio 6).

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 (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 \geq 4	49%	62%
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	74%	81%
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento por PGA	73%	81%

^a Los 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 recibieron placebo más tratamiento estándar se consideraron fracasos por este motivo, en comparación con el grupo que recibió 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 pacientes con respuesta en el SRI-4 por visita hasta la Semana 52 se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Proporción (%) de pacientes 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/afroamericanos

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 en pacientes de raza negra que recibieron

BENLYSTA más tratamiento estándar fue del 45% (26/58) en comparación con el 139% (13/33) en el grupo que recibió placebo más tratamiento estándar. (ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

Efecto sobre el tratamiento concomitante con esteroides

En la etapa basal del estudio, el 60% de los pacientes recibieron >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 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 SELENA-SLEDAI >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 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 lapicera prellenada o jeringa prellenada con protector de aguja son para uso subcutáneo solamente (no para uso intravenoso).

La dosis subcutánea de BENLYSTA no ha sido evaluada y no se encuentra aprobada para pacientes menores de 18 años de edad.

Régimen posológico subcutáneo recomendado: pacientes adultos con LES

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 tratamiento intravenoso con BENLYSTA a la administración subcutánea, administrar la primera dosis subcutánea 1 a 4 semanas después de la última dosis intravenosa.

Régimen posológico subcutáneo recomendado: pacientes adultos con nefritis lúpica

En pacientes que inician el tratamiento con BENLYSTA para la nefritis lúpica activa (Ver **Estudios clínicos con administración intravenosa a adultos con nefritis lúpica**), el régimen posológico recomendado es una dosis de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) una vez a la semana por 4 dosis, y luego 200 mg una vez a la semana a partir de entonces. La dosis se administra mediante inyección subcutánea en el abdomen o el muslo. La dosis de 400 mg para la nefritis lúpica activa requiere la administración de 2 lapiceras prellenadas o 2 jeringas prellenadas como se describe a continuación.

Un paciente con nefritis lúpica puede realizar la transición del tratamiento intravenoso con BENLYSTA al tratamiento subcutáneo en cualquier momento después de que el paciente complete las 2 primeras dosis intravenosas. Si está en transición, administre la primera dosis subcutánea de 200 mg 1 a 2 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, quien debe proveer 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- Al inyectar en la misma zona corporal, aconsejar al paciente que use un lugar distinto para la inyección; no aplicar nunca las inyecciones en zonas donde la piel esté sensible, con moretones, enrojecida o endurecida. Cuando se administra una dosis de 400 mg en el mismo lugar, se recomienda que las 2 inyecciones individuales de 200 mg se administren al menos a 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas) de distancia.

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 cómo 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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones graves

En los pacientes que recibieron agentes inmunosupresores, incluyendo BENLYSTA, se reportaron infecciones graves y en algunos casos fatales. En general, la incidencia de infecciones graves en los ensayos controlados fue similar en los pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el placebo, mientras que las infecciones mortales ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron BENLYSTA.

En estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en forma intravenosa a adultos con LES, la incidencia de infecciones graves fue del 6,0% para los pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 5,2% de los pacientes que recibieron placebo. Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección urinaria, celulitis y bronquitis. Se presentaron infecciones fatales en el 0,3% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

En un estudio controlado de nefritis lúpica activa, pacientes adultos recibieron BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar o placebo más tratamiento estándar. Se produjeron infecciones graves en el 14% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0,9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

En un estudio de seguridad post-comercialización de BENLYSTA administrado por vía intravenosa a adultos con LES, la incidencia de infecciones graves fue del 3,7% en los pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 4,1% en los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones fatales en el 0,45% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,15% de los pacientes que recibieron placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

En un estudio controlado de BENLYSTA administrada en forma subcutánea a adultos con LES, la incidencia de infecciones serias fue del 4,1% en los pacientes que recibieron BENLYSTA y del 5,4% en los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones fatales en el 0,5% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están recibiendo BENLYSTA y controlar de cerca a estos pacientes.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En pacientes con LES que recibieron 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 administración; 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 por vía intravenosa a adultos con LES, se reportaron reacciones de hipersensibilidad (que ocurrieron el mismo día de la perfusión) en el 13% (191/1.458) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 11% (76/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se observó anafilaxia en el 0,6% (9/1.458) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron 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.

En un estudio controlado de BENLYSTA administrado por vía subcutánea a adultos con LES, las reacciones de hipersensibilidad sistémica fueron similares a las observadas en los estudios clínicos intravenosos.

Informar a los pacientes que reciben BENLYSTA de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad aguda e instruirlos para buscar atención médica inmediata en caso de ocurrir una reacción.

Depresión y suicidio

En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado por vía intravenosa a adultos con LES, los eventos psiquiátricos se notificaron con más frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA (16%) que con placebo (12%) y estuvieron relacionados con eventos de depresión, insomnio y ansiedad. Se informaron eventos psiquiátricos graves y depresión grave en el 0,8% y el 0,4% de los pacientes que recibieron BENLYSTA, y en el 0,4% y el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo, respectivamente. Se informaron dos suicidios (0,1%) en pacientes que recibieron BENLYSTA (uno con 10 mg/kg y otro con 1 mg/kg) (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

En un estudio post-comercialización de BENLYSTA administrado por vía intravenosa a adultos con LES, se notificaron eventos psiquiátricos graves y depresión grave en el 1,0% y el 0,3% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,3% y <0,1% de los pacientes que recibieron placebo, respectivamente. La incidencia global de ideación o conducta suicida o autolesión sin intención de suicidio fue del 0,7% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y del 0,2% de los pacientes que recibieron placebo. No se reportaron suicidios en ninguno de los grupos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

En un estudio controlado de BENLYSTA administrado por vía subcutánea en adultos con LES, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos con menos frecuencia en los pacientes que recibieron BENLYSTA (6%) en comparación con pacientes que recibieron placebo (11%). No se informaron eventos serios relacionados con depresión ni suicidios en ninguno de los grupos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se recomienda evaluar el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y su estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Indicar a los pacientes que reciben BENLYSTA (y a los cuidadores, si corresponde) que se comuniquen con su médico si experimentan una nueva depresión o que empeora la depresión existente, pensamientos o

comportamiento suicida u otros cambios de humor. Se debe considerar el riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Enfermedades malignas

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

En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado por vía intravenosa a adultos con LES, se reportaron enfermedades malignas (incluyendo cáncer cutáneo distinto del melanoma) en el 0,4% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo. En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado por vía 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 recibieron BENLYSTA y placebo, respectivamente. En un estudio clínico controlado de BENLYSTA administrado por vía subcutánea a adultos con LES (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 con 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 con 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

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

Interacciones medicamentosas

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

En los estudios clínicos, BENLYSTA se administró en forma concomitante con otros fármacos, incluyendo corticosteroides, antipalúdicos, agentes inmunomoduladores e inmunosupresores (incluidos azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y micofenolato), antihipertensivos de la vía de la angiotensina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y no hubo indicios de que estos medicamentos concomitantes ejercieran un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de belimumab.

No se ha evaluado el efecto de belimumab sobre la farmacocinética de otros fármacos (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

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.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Los datos disponibles relativos al uso de BENLYSTA en mujeres embarazadas a partir de estudios formales, informes de casos publicados y vigilancia post-comercialización, son insuficientes para determinar el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes o abortos espontáneos. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con LES (ver **Consideraciones clínicas**).

Los anticuerpos monoclonales, como belimumab, se transportan activamente por 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-adverse-effect-level*) 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**. Sobre la base de los datos en 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, incluso 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 con microorganismos vivos o atenuados 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 pos-natal, 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 de 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 linfóide 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 revirtieron 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 del fármaco 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 para el infante 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 hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Después de la evaluación de beneficio versus 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 pediátrico

La seguridad y eficacia de la administración subcutánea de BENLYSTA no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de BENLYSTA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. El uso en este grupo de pacientes 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 CICr de ≥ 60 y < 90 ml/min), moderada (CICr de ≥ 30 y < 60 ml/min) o grave (CICr 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 del Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4) fueron menores en los pacientes de raza negra que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con los pacientes de raza negra que recibieron placebo más tratamiento estándar (ver **Estudios Clínicos**).

En el Estudio 4 (dosis intravenosa), un estudio aleatorio 2:1, controlado con placebo en pacientes de raza negra, las tasas de respuesta del Índice de Respuesta de LES (SRI-S2K) fueron más altas para los pacientes de raza negra que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar (49%) en relación con los pacientes de raza negra que recibieron placebo más tratamiento estándar (42%). Sin embargo, la diferencia de tratamiento no fue estadísticamente significativa (ver **Estudios clínicos**).

En el Estudio 6 (dosis subcutánea), la respuesta de SRI-4 fue del 45% (26/58) en los pacientes de raza negra que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en relación con el 39% (13/33) en los pacientes de raza negra que recibieron placebo más tratamiento estándar, (ver **Estudios Clínicos**).

El perfil de seguridad de BENLYSTA en pacientes de raza negra fue consistente con el perfil de seguridad conocido de BENLYSTA administrado en la población general (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

REACCIONES ADVERSAS

Con BENLYSTA se observaron las siguientes reacciones adversas, que se analizan en detalle en la sección de **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**:

- **Infecciones graves** (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- **Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia** (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

Adultos

Los datos detallados en la Tabla 8 reflejan la exposición a BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar en 2.133 pacientes adultos con LES en 3 estudios controlados (Estudios 1, 2 y 3). 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 recibieron 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 8 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 (Estudios 1, 2 y 3).

Tabla 8. Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron al menos en el 3% de los pacientes adultos con LES 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

Infecciones: En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado por vía intravenosa a adultos con LES, la incidencia total de infecciones fue del 71% en los pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 67% en los pacientes que recibieron placebo. Las infecciones más frecuentes (>5% de los pacientes recibieron BENLYSTA) fueron infección de la vía respiratoria alta, infección urinaria, nasofaringitis, sinusitis, bronquitis e influenza. Las infecciones que causaron la interrupción definitiva del tratamiento ocurrieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 1,0% de los pacientes que recibieron placebo. Ocurrieron infecciones graves en el 6,0% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 5,2% de los pacientes que recibieron placebo. Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección urinaria, celulitis y bronquitis. Ocurrieron infecciones fatales en el 0,3% (4/1.458) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,1% (1/675) de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio aleatorizado, doble ciego de 104 semanas, controlado con placebo de nefritis lúpica activa en adultos que recibieron BENLYSTA administrado por vía intravenosa (n=448), la incidencia general de infecciones fue del 82% en los pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 76% en los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 14% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones fatales en el 0,9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio post-comercialización, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas controlado con placebo de BENLYSTA administrado por vía intravenosa a adultos con LES (n=4.003), la incidencia de infecciones graves fue del 3,7% de los pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 4,1% en los pacientes que recibieron placebo. Las infecciones que causaron la interrupción definitiva del tratamiento ocurrieron en el 1,0% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones fatales en el 0,45% (9/2.002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,15% (2/2.001) de los pacientes que recibieron placebo, donde la incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 0,50% (10/2.002) en pacientes que recibieron BENLYSTA y del 0,40% (8/2.001) en los pacientes que recibieron placebo.

Depresión y suicidio: En estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado por vía intravenosa a adultos con LES (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 recibieron BENLYSTA y en el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó depresión grave en el 0,4% (6/1.458) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,1% (1/675) de los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes que recibieron BENLYSTA se reportaron 2 suicidios (0,1%) (uno con la dosis de 10 mg/kg y uno con 1 mg/kg).

En un estudio post-comercialización, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas controlado con placebo administrado por vía intravenosa a adultos con LES (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) de los pacientes 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 reportaron suicidios en ninguno de los grupos.

En los estudios con administración intravenosa mencionados anteriormente no se excluyeron a los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

Pacientes de raza negra/afroamericanos: La seguridad de BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar (n=331) en comparación con placebo más tratamiento estándar (n=165) en pacientes de raza negra con LES (Estudio 4) fue consistente con el perfil de seguridad conocido de BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar en la población general (ver **Estudios clínicos**).

Nefritis lúpica: Se evaluó la seguridad de BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar (n=224) en comparación con placebo más tratamiento estándar (n=224) en adultos con nefritis lúpica activa durante 104 semanas (Estudio 5) (ver **Estudios clínicos**). Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de BENLYSTA administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar en pacientes con LES. Se observaron casos de mielosupresión, que incluyeron neutropenia febril, leucopenia y pancitopenia en pacientes que recibieron tratamiento de inducción con ciclofosfamida seguida de tratamiento de mantenimiento con azatioprina o micofenolato.

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 a 836 pacientes con LES en un estudio controlado (Estudio 6). Además del tratamiento estándar, los pacientes recibieron BENLYSTA 200 mg (n=556) o placebo (n=280) (aleatorización 2:1 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 por vía 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.

Infecciones

En un estudio controlado de BENLYSTA administrado por vía subcutánea a adultos con LES (n=836), la incidencia total de infecciones fue del 55% en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 57% en pacientes que recibieron placebo (infecciones graves: 4,1% con BENLYSTA y 5,4% con placebo). Las infecciones notificadas con más frecuencia con BENLYSTA

administrado por vía subcutánea fueron similares a las notificadas con BENLYSTA administrado por vía intravenosa. Se produjeron infecciones mortales en el 0,5% (3/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo (0/280).

Depresión y suicidio

En un estudio controlado de BENLYSTA administrado por vía subcutánea a adultos con LES (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 la 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 graves en el 0,2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No se informaron eventos serios relacionados con depresión ni suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1,3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron pensamientos o conductas suicidas en comparación con el 0,7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:

En un estudio clínico controlado de BENLYSTA administrado por vía subcutánea a adultos con LES (n=836), 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 y endurecimiento) fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría (94%) no necesitó interrumpir el tratamiento.

Experiencia post-comercialización

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.

- Reacción anafiláctica 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 en adultos con LES), 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 recibió 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 intravenosa en pacientes adultos de raza), se detectaron anticuerpos contra belimumab en 2 de los 321 (0,6%) pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg durante el período de 52 semanas controlado con placebo. En el Estudio 5 (administración intravenosa en pacientes adultos con nefritis lúpica), no hubo formación de anticuerpos contra belimumab en los 224 pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar durante el período controlado con placebo de 104 semanas. En el Estudio 6 (dosis subcutánea en adultos con LES), no hubo formación de anticuerpos contra 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 para 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 a 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 Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

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 en el envase original. 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 evaluar la salud general del paciente en cada visita y discutir cualquier duda que surja de la lectura de la Información para el Paciente.

Infecciones graves

Informar a los pacientes que BENLYSTA puede disminuir su capacidad de combatir infecciones, que se produjeron infecciones graves, incluidas algunas mortales, en pacientes que recibieron BENLYSTA en estudios clínicos. Preguntar 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 sobre informar a sus médicos en caso de desarrollar signos o síntomas de infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informar a los pacientes que contacten 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 Instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas de hipersensibilidad, incluyendo sibilancias, dificultad respiratoria, angioedema, erupción, hipotensión, bradicardia y cefalea. Instruir a los pacientes para 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 de notificar a su médico sobre posibles reacciones que puedan incluir una combinación de síntomas tales como erupción, náuseas, fatiga, dolores musculares, cefalea y/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) de 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 con microorganismos vivos mientras reciben BENLYSTA, ya que la respuesta a la vacunación podría verse alterada por BENLYSTA (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Embarazo

Informar a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que BENLYSTA puede afectar el sistema inmunitario en los lactantes 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° 56.675.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale – Farmacéutica

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, 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 12/2020.

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
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-0000214-21-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.10 14:55:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.10 14:55:36 -03:00

BENLYSTA
BELIMUMAB 200 mg/ml
Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

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

Agentes inmunosupresores, incluido BENLYSTA podrían causar efectos adversos graves. Algunos de estos efectos adversos podrían incluso ser fatales. Los siguientes son efectos adversos graves que se han presentado en pacientes que recibieron BENLYSTA. Informe de inmediato a su médico si en el caso de presentar alguno de los síntomas enumerados a continuación mientras recibe BENLYSTA.

1. Infecciones. Las infecciones pueden ser graves y provocar la hospitalización o la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de una infección:

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

2. Reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Las reacciones alérgicas graves pueden 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 en forma retardada. 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

3. Problemas de la salud mental y suicidio. Pueden ocurrir síntomas de problemas de la salud mental. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- pensamientos suicidas o de muerte
- intento de cometer suicidio
- problemas para dormir (insomnio)
- ansiedad o empeoramiento de una ansiedad existente
- 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 de 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 también se usa para tratar a pacientes adultos con nefritis lúpica activa (inflamación renal relacionada con el lupus) que están 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 lupus activo severo del sistema nervioso central.
- se desconoce si la formulación subcutánea de BENLYSTA es segura y efectiva en niños.

No debe 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 puede necesitar una vacunación. Si está recibiendo BENLYSTA, no debería recibir vacunas con microorganismos vivos.
- es alérgico a otros medicamentos.
- está recibiendo otros medicamentos biológicos o anticuerpos monoclonales.
- 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 cómo prevenir el embarazo. Si se escoge prevenir el embarazo, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras recibe BENLYSTA y 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. No se sabe 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?

- Su médico le indicará con qué frecuencia debe usar 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, cómo aplicar las inyecciones y revisará los signos y síntomas de posibles reacciones alérgicas.
- BENLYSTA se inyecta bajo la piel (por vía subcutánea) de su estómago (abdomen) o muslo.

Administrar BENLYSTA una vez por semana y el mismo día de cada semana. Los pacientes que inician el tratamiento con BENLYSTA para la nefritis lúpica activa recibirán una dosis de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) una vez a la semana por 4 semanas, y luego 200 mg una vez a la semana a partir de entonces.
- Si se saltea una dosis de BENLYSTA el día planeado, inyecte una dosis tan pronto lo recuerde. Luego, inyecte la siguiente dosis 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.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de BENLYSTA?

BENLYSTA puede 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 podría ser mayor si recibe tratamiento con medicamentos que debilitan a su sistema inmune, incluyendo BENLYSTA. La LMP podría ocasionar la muerte o una discapacidad severa. Si nota algún nuevo problema médico como los listados a continuación, o un empeoramiento, informe a su médico de inmediato:
 - pérdida de la memoria
 - dificultad en la capacidad de pensar
 - 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
- dolor de cabeza (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.

Informe de reacciones adversas

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

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 y 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 en su envase original. 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.
- No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

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 le 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.

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

Este folleto resume la información más importante de BENLYSTA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede usar BENLYSTA hasta el último día del mes indicado en el envase. No use BENLYSTA luego de la fecha de vencimiento.

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.

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° 55.675

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale – Farmacéutica.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Harmire Road, Barnard Castle, County Durham, 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 12/2020

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

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 médico acerca de cómo usar la lapicera prellenada de 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 importante de almacenamiento Mantener refrigerado.

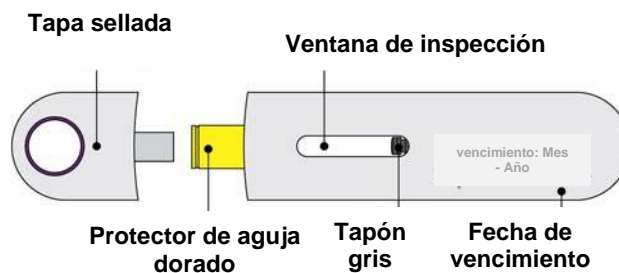
- Retirar de la heladera 30 minutos antes de usar.
- Conservar en el envase original hasta el momento de uso para protegerlo de la luz.
- **No** congelar BENLYSTA.
- **Mantener lejos del calor y de la luz solar.**
- **No** usar y **no** volver a colocar en la heladera si BENLYSTA se deja afuera durante 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 **“Desechar la lapicera prellenada utilizada e inspeccionar”**.

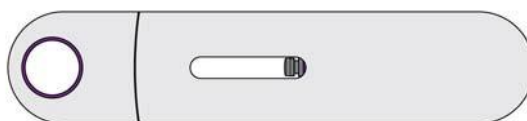
- **No** comparta su lapicera prellenada de BENLYSTA con otras personas. Podría provocarles una infección seria o adquirir usted una infección seria.
- **No** agite la lapicera prellenada.
- **No** la use si se cayó sobre una superficie dura.
- **No** retire la Tapa Sellada hasta el momento antes de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

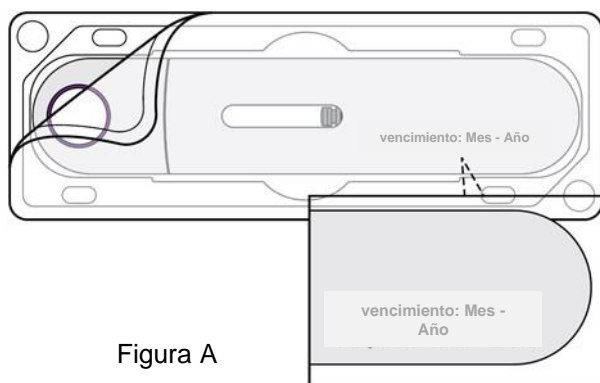


Figura A

- **No** use una vez transcurrida la fecha de vencimiento.

2- Preparar e inspeccionar la lapicera prellenada de BENLYSTA

Dejar que alcance la temperatura ambiente

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

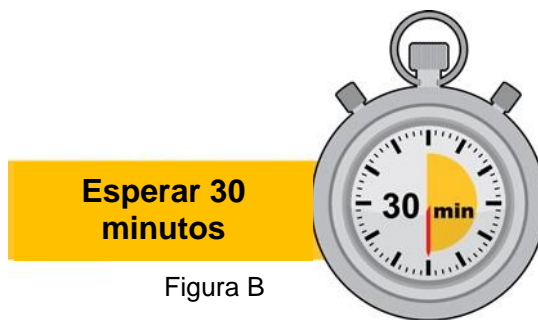


Figura B

- **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

- Mire 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.
- Si necesita 2 inyecciones para completar su dosis, deje al menos 5 cm (2 pulgadas) de distancia entre cada inyección si usa el mismo lugar.
- Evite aplicar la inyección en el mismo lugar o en zonas donde la piel se encuentre sensible, con moretones, enrojecida o dura.

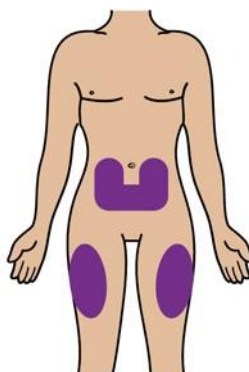


Figura D

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

Limpiar el lugar de inyección

- Lave 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.

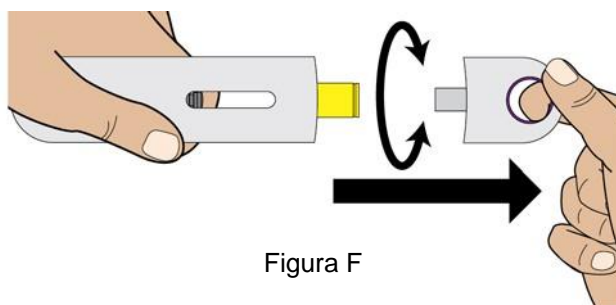


Figura F

- **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.

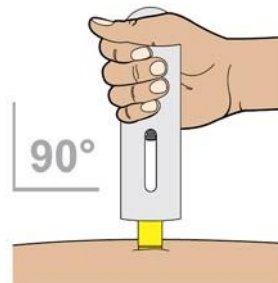


Figura G

- 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.

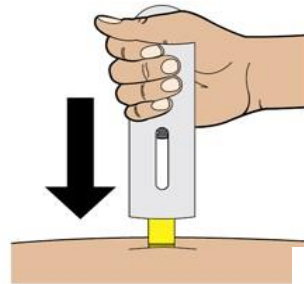


Figura H

- 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.

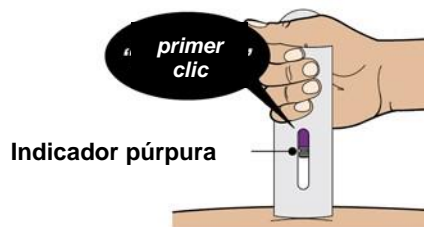


Figura I

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 utilizada

Elimine (deseche) la lapicera prellenada usada y la Tapa Sellada en un recipiente para

elementos punzantes. Ver la Figura K.

- Coloque la lapicera 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.

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 médico 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 importante de almacenamiento 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 solar.**
- **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.

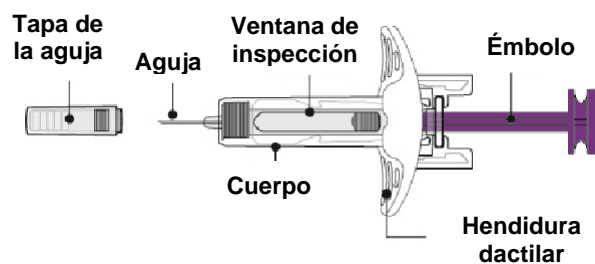
Advertencias importantes

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

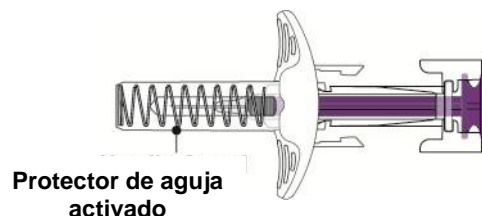
- **No** comparta su jeringa prellenada de BENLYSTA con otras personas. Podría provocarles una infección seria o adquirir usted una infección seria.
- **No** agite la jeringa prellenada.
- **No** la use si se cayó sobre una superficie dura.
- **No** retire la Tapa de la Aguja hasta el momento antes de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

Partes de la jeringa prellenada de BENLYSTA

Antes de usar

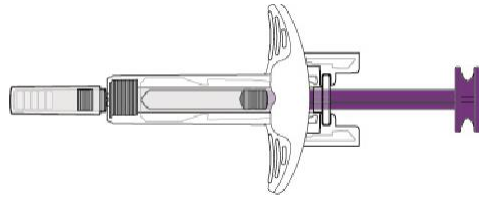


Después de usar: la aguja queda cubierta por un protector



Suministros necesarios para la inyección

- **Jeringa prellenada de BENLYSTA**



- **Hisopo 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 jeringa prellenada.
- Busque una superficie cómoda, bien iluminada y limpia, y coloque los siguientes suministros al alcance:
 - ❖ Jeringa 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).
- **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.

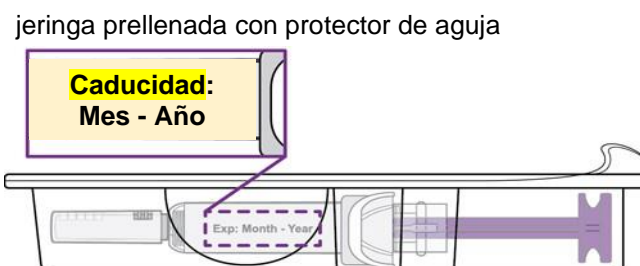


Figura A

- **No** use una vez transcurrida la fecha de vencimiento.

2- Preparar e inspeccionar la jeringa prellenada de BENLYSTA

Dejar que alcance la temperatura ambiente

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

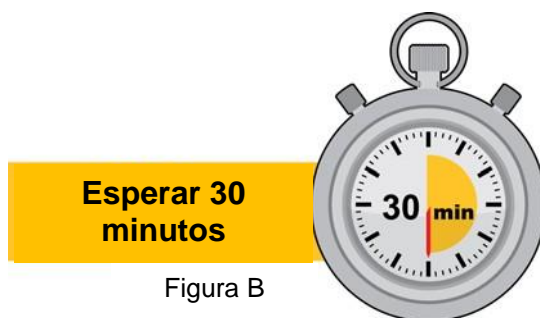


Figura B

- **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

- Mire 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.
- Si necesita 2 inyecciones para completar su dosis, deje al menos 5 cm (2 pulgadas) de distancia entre cada inyección si usa el mismo lugar.
- Evite aplicar la inyección en el mismo lugar o en zonas donde la piel se encuentre sensible, con moretones, enrojecida o dura.

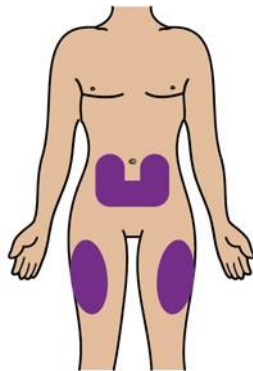


Figura D

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

Limpiar el lugar de inyección

- Lávese 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.
- Sostenga 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.

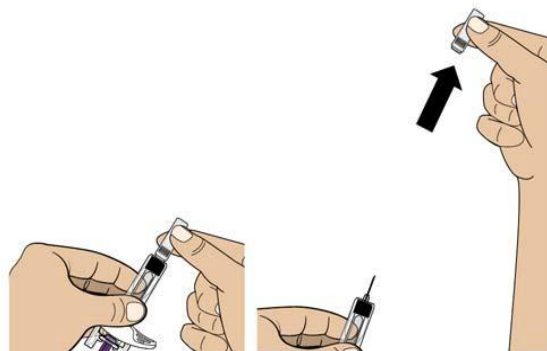


Figura F

- 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

- Sostenga 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.
- Inserte 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.

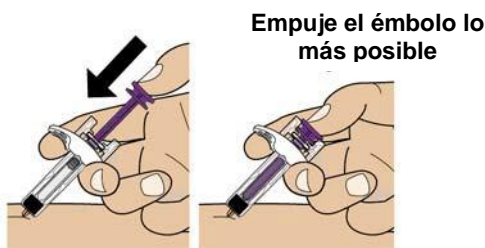


Figura H

- 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.

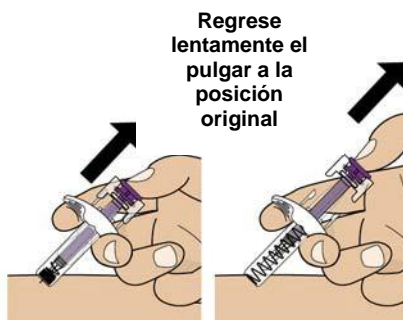


Figura I

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 de la Aguja 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
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-0000214-21-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.10 14:55:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.10 14:55:26 -03:00