



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2002-601-20-7

---

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-601-20-7 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 nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada BENLYSTA / BELIMUMAB autorizada por el Certificado N° 56.675.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 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 GlaxoSmithKline Argentina S.A los nuevos prospectos e información para el

paciente para la especialidad medicinal denominada nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada BENLYSTA / BELIMUMAB autorizada por el Certificado N° 56.675.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase los textos de prospecto e información para el paciente que constan como IF-2020-78529999-APN-DECBR#ANMAT e IF-2020-78530155-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.675, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4°- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-601-20-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.11.27 15:18:35 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.27 15:18:38 -03:00

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### BENLYSTA

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

Venta Bajo Receta Archivada

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

Agentes inmunosupresores, incluido BENLYSTA podría causar efectos adversos graves. Alguno de estos efectos adversos podrían ser incluso fatales. Los siguientes son efectos adversos graves que se han presentado en pacientes que reciben BENLYSTA. Informe de inmediato a su médico 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 ser fatales. El profesional de la salud lo observará atentamente mientras usted recibe BENLYSTA por vía intravenosa (perfusión) y luego de la perfusión para detectar signos de una reacción. 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 recetado que se usa para tratar a pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES o lupus) activo que estén recibiendo otros medicamentos para el lupus. La dosis intravenosa de BENLYSTA está aprobada para adultos y niños de 5 años de edad ó más.

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

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

**No debería recibir BENLYSTA si usted:**

- es alérgico a belimumab o a cualquiera de los ingredientes de BENLYSTA. Vea la lista completa de ingredientes de BENLYSTA al final de esta Información para el Paciente.

**Antes de recibir BENLYSTA, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:**

- piensa que tiene una infección o si tiene infecciones recurrentes. No debe recibir BENLYSTA si tiene una infección, a menos que su médico le indique hacerlo. **Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BENLYSTA?”**
- tiene o tuvo problemas de la salud mental, como depresión o pensamientos suicidas.
- recibió recientemente una vacuna o si piensa que pueda necesitar vacunación. Si está recibiendo BENLYSTA, no debe recibir vacunas a microorganismo vivo.
- es alérgico a otros medicamentos
- está recibiendo otros medicamentos biológicos, anticuerpos monoclonales o perfusiones IV de ciclofosfamida.
- tiene o tuvo cualquier tipo de cáncer.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si BENLYSTA es perjudicial para el feto. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben consultar a su médico acerca de prevenir el embarazo mientras reciben BENLYSTA. Usted debería usar un método efectivo de control de la concepción mientras recibe BENLYSTA. Si escoge prevenir el embarazo, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras recibe BENLYSTA y durante al menos 4 meses después de la última dosis.
  - 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 Argentina S.A. 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 Argentina S.A. 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?**

- Un profesional de la salud le administrará BENLYSTA a través de una aguja colocada dentro de una vena (perfusión IV). Administrar la dosis completa de BENLYSTA demora alrededor de 1 hora.
- Un profesional de la salud le informará la frecuencia con que debe recibir BENLYSTA.

- Es posible que un profesional de la salud le administre medicamentos antes de recibir BENLYSTA para ayudar a disminuir el riesgo de tener una reacción. Un profesional de la salud lo controlará estrechamente mientras reciba BENLYSTA y después de la perfusión para detectar eventuales signos de una reacción y controlará la aparición de signos y síntomas de posibles reacciones alérgicas que podrían manifestarse luego de la perfusión.

### ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de BENLYSTA?

#### **BENLYSTA podría causar efectos adversos graves, incluyendo:**

- **Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BENLYSTA?”**
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** La LMP es una infección cerebral grave y potencialmente fatal. Su riesgo de padecer LMP 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 podría reducir la actividad de su sistema inmune. Los medicamentos que afectan al sistema inmune pueden aumentar el riesgo de ciertos cánceres.

#### **Los efectos adversos más frecuentes de BENLYSTA incluyen:**

- náuseas
- diarrea
- fiebre
- congestión o secreción nasal, dolor de garganta (nasofaringitis)
- tos persistente (bronquitis)
- problemas para dormir (insomnio)
- dolor de piernas o brazos
- depresión
- cefalea (migraña)

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 los 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?

#### *Vial sin abrir*

- Conservar en heladera (entre 2°C - 8°C). No congelar.
- Conservar en el envase original hasta el momento de usarlo a fin de protegerlo de la luz.
- Evitar exponer al calor y a la luz.
- Descartar de manera segura el medicamento vencido o que ya no se necesite.

**Conservar BENLYSTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### **Información general sobre el uso seguro y efectivo de BENLYSTA**

A menudo los medicamentos se prescriben para otros fines que los enumerados en la Información para el Paciente. No use BENLYSTA para una enfermedad para la que no se le prescribió. No le de 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.

### **¿Cuáles son los ingredientes de BENLYSTA?**

**Ingrediente activo:** belimumab.

**Excipientes:** ácido cítrico monohidratado, Citrato de sodio dihidratado, polisorbato 80, sacarosa.

Este folleto resume la información más importante de BENLYSTA Polvo para solución para perfusión, 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.

Ud. 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 y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 56.675.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale – Farmacéutica.

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Establecimiento elaborador a granel y acondicionador primario: Hospira Inc., 1776 North Centennial, Drive, MC Pherson, KS, Estados Unidos.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada, Asolana N° 90, San Polo Di Torrile, Parma, Italia.

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.

FDA USPI. 09/2020

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.



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACION PARA EL PACIENTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.14 21:10:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.14 21:10:38 -03:00

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

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana/Estadounidense

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA** Cada

vial de BENLYSTA 120 mg contiene:

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

Cada vial de BENLYSTA 400 mg contiene:

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor selectivo, Código ATC: L04AA26.

**INDICACIONES**

BENLYSTA (belimumab) está indicado para el tratamiento de pacientes de 5 años de edad ó más con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo y con autoanticuerpos positivos que estén recibiendo tratamiento estándar.

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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Descripción**

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 $\lambda$  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 se presenta en forma de polvo estéril liofilizado de color blanco a blanquecino, sin conservantes, en viales monodosis para reconstituir y diluir antes de la perfusión intravenosa. BENLYSTA se suministra en 120 mg por vial y 400 mg por vial, y requiere reconstitución con agua estéril para inyectables, USP (1,5 ml y 4,8 ml, respectivamente) a fin de obtener una concentración de 80 mg/ml (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Luego de la reconstitución, cada vial permite extraer 1,5 ml (120 mg) o 5 ml (400 mg). Cada ml contiene 80 mg de belimumab, citrato de sodio dihidratado, polisorbato 80 y sacarosa, ácido cítrico monohidratado. Los tapones del vial no están hechos con látex de goma natural.

**Propiedades Farmacodinámicas**

**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 en pacientes adultos redujo significativamente las células B circulantes CD19+, CD20+, *naïve* y activadas y el subconjunto de células B de LES, en la Semana 52. Se observaron reducciones en el subconjunto de células B *naïve* y células B de LES en la Semana 8 y se mantuvieron 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 del 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 el Estudio 5 (posología pediátrica), la respuesta farmacodinámica concordó con los datos en adultos.

No se estableció la relevancia clínica de los biomarcadores farmacodinámicos mencionados

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### **Vía intravenosa en adultos**

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

T

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

a

b

**la 1. Parámetros farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos con LES luego de**

**la perfusión intravenosa de BENLYSTA 10 mg/kg<sup>a</sup>** <sup>a</sup> Se administraron perfusiones

intravenosas a intervalos de 2 semanas durante las primeras 3 dosis y a intervalos de 4

semanas a partir de entonces.

### ***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 sujetos (70%) 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 solo el 2% de los sujetos incluidos en el análisis farmacocinético tenían 65 años de edad o más (ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

#### *Pacientes pediátricos*

Los parámetros farmacocinéticos se basan en cálculos de los parámetros individuales a partir de un análisis farmacocinético poblacional de 53 pacientes pediátricos (Estudio 5). Luego de la administración intravenosa de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y en intervalos de 4 semanas a partir de entonces, las exposiciones a belimumab fueron similares entre los sujetos pediátricos y adultos con LES. Los valores de la media geométrica en estado estacionario de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{i}n}$ ,  $C_{prom}$  y ABC fueron de 305, 42, 92 mcg/ml, y de 2.569 día•mcg/ml en el grupo de 5 a 11 años de edad, y de 317, 52, 112 mcg/ml y 3.126 día•mcg/ml en el grupo de 12 a 17 años de edad (ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**).

#### *Género*

El sexo no tuvo influencia significativa sobre la farmacocinética de belimumab en la extensa población de mujeres del estudio (94%).

#### *Grupos raciales*

La raza no tuvo influencia significativa en la farmacocinética de belimumab. La distribución racial fue del 53% para la raza blanca, 16% para la raza asiática, 16% para los nativos de Alaska/aborígenes estadounidenses y 14% para la raza negra en los Estudios 1, 2 y 3. El Estudio 4 incluye solo pacientes de raza negra.

#### *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. BENLYSTA fue estudiado en un escaso número de pacientes adultos con LES que presentaban insuficiencia renal leve ( $Cl_{Cr} \geq 60$  y  $< 90$  ml/min), moderada ( $Cl_{Cr} \geq 30$  y  $< 60$  ml/min) o 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. (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 han realizaron estudios formales de interacción medicamentosa con BENLYSTA. El uso concomitante de micofenolato, azatioprina, metotrexato, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina e inhibidores HMG-CoA reductasa no influyeron sustancialmente en la farmacocinética de belimumab. La coadministración de esteroides e inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) produjo un incremento del clearance sistémico de belimumab que no fue clínicamente significativo ya que su magnitud estuvo dentro del rango de

variabilidad normal del clearance. No se evaluó el efecto de belimumab sobre la farmacocinética de otros fármacos.

## **Estudios clínicos**

### Experiencia en estudios clínicos

La seguridad y eficacia de BENLYSTA más tratamiento estándar fue evaluada en 4 estudios de distribución aleatoria, doble ciego, controlados con placebo en 2.581 pacientes adultos (un estudio de fase 2 (Estudio 1, NCT #00071487) y 2 estudios de fase 3 (Estudio 2, NCT #00410384 y Estudio 3, NCT #00424476 y Estudio 4, NCT #01632241), y un estudio en 93 pacientes pediátricos (Estudio 5, NCT #01649765) con LES 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 recibían un régimen de tratamiento estándar estable para LES consistente en (solo o en combinación): corticosteroides, antipalúdicos, AINEs, e inmunosupresores. No se permitía el uso de otros agentes biológicos o de ciclofosfamida intravenosa.

#### *Estudio 1: BENLYSTA 1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg*

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 comparado 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)  $\geq 4$  en la visita basal y antecedentes de autoanticuerpos (anticuerpo antinuclear (ANA) y/o contra el ADN de doble cadena (anti-ADNdc)), aunque el 28% de la población tenía autoanticuerpos negativos en la visita basal. Los criterios de valoración coprimarios eran el cambio porcentual del puntaje SELENA-SLEDAI en la Semana 24 y el tiempo transcurrido hasta el primer brote durante 52 semanas. No se observaron diferencias significativas entre cualquiera de los grupos que recibió BENLYSTA y el grupo que recibió placebo. El análisis exploratorio de este estudio identificó un subgrupo de pacientes (72%) con autoanticuerpos positivos, en quienes BENLYSTA pareció ser beneficioso. Los resultados de este estudio brindaron información relevante para el diseño de los Estudios 2 y 3 y facilitaron la selección de la población objetivo y de una indicación limitada a pacientes con LES y autoanticuerpos positivos.

#### *Estudios 2, 3 y 4: BENLYSTA 1 mg/kg y 10 mg/kg*

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  $\geq 6$  y autoanticuerpos positivos al momento de la selección. Los pacientes se excluían del estudio si habían recibido alguna vez tratamiento con un agente dirigido contra los linfocitos B o si recibían en la actualidad otros agentes biológicos. No se permitía la ciclofosfamida intravenosa dentro de las 6 semanas previas ni durante el estudio. El Estudio 2 (Bliss-76) se realizó principalmente en Norteamérica y Europa. El Estudio 3 (Bliss-52) se realizó en América del Sur, Europa Oriental, Asia y Australia.

Los medicamentos concomitantes basales incluían corticosteroides (Estudio 2: 76%, Estudio 3: 96%), inmunosupresores (Estudio 2: 56%, Estudio 3: 42%; incluyendo azatioprina, metotrexato y micofenolato) y antipalúdicos (Estudio 2: 63%, Estudio 3: 67%). La mayoría de los pacientes (>70%) 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: mucocutáneos (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 ó SNC.

En la fase de selección, los pacientes fueron estratificados según la severidad de su enfermedad, de acuerdo al puntaje de SELENA-SLEDAI ( $\leq 9$  vs  $\geq 10$ ), nivel de proteinuria ( $< 2$  g/24 h vs  $\geq 2$  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 de la terapia de base. 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 es un criterio compuesto (Índice de Respuesta de LES-4 ó SRI-4) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes parámetros en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de  $\geq 4$  puntos en la escala SELENA-SLEDAI, y
- ausencia de nuevo compromiso orgánico categorizado como A en la escala British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) o ausencia de 2 nuevos compromisos orgánicos categorizados como B de acuerdo a la escala BILAG, y
- ausencia de empeoramiento (aumento  $< 0,30$  puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA, 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 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 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 2). 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 2: 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 <sup>b</sup> (n=271)	BENLYSTA 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=273)	Placebo + tratamiento estándar (n=287)	BENLYSTA 1 mg/kg + tratamiento estándar <sup>b</sup> (n=288)	BENLYSTA 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=290)
Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4) <sup>a</sup>	34%	41% p=0,104	43% p=0,021	44%	51% p=0,013	58% p <0,001
Odds Ratio (IC 95%) vs placebo		1,3 (0,9 ; 1,9)	1,5 (1,1 ; 2,2)		1,6 (1,1 ; 2,2)	1,8 (1,3 ; 2,6)

Componentes del Índice de Respuesta de LES-4 (SRI-4)						
Porcentaje de reducción en la escala SELENA-SLEDAI $\geq 4$ pacientes con	36%	43%	47%	46%	53%	58%
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	65%	75%	69%	73%	79%	81%
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	63%	73%	69%	69%	79%	80%

<sup>a</sup> En estos análisis, los pacientes que abandonaron el estudio prematuramente o que tuvieron ciertos incrementos en la medicación de base se consideraron como fracasos de tratamiento. En ambos estudios, en comparación con los grupos que recibieron BENLYSTA, una mayor proporción de pacientes con placebo se consideraron fracasos por este motivo. <sup>b</sup> No se recomienda la dosis de 1 mg/kg.

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

#### Efecto en pacientes de raza negra o afroamericana

En 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).

El Estudio 4 fue un estudio aleatorio 2:1, controlado con placebo en pacientes de raza negra (N=448) realizado en América del Norte, América del Sur, Europa y África (el mismo diseño de estudio que los Estudios 2 y 3 con excepciones de pacientes que tienen un puntaje SELENA SLEDAI inicial  $\geq 8$  y usando 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 3).

<b>Respuesta</b>	<b>Placebo + Tratamiento estándar (n=149)</b>	<b>BENLYSTA10 mg/kg + Tratamiento estándar (n=299)</b>
Índice de respuesta SLE (SRI-S2K) <sup>a</sup> Relación de probabilidades (IC 95%)	42%	49% 1,4 (0,9; 2,1) <i>P</i> =0,107
<b>Componentes del índice de respuesta SLE (SRI-S2K)</b>		
Porcentaje de pacientes con reducción en SELENA-SLEDAI-S2K $\geq$ 4 Relación de probabilidades (IC 95%)	42%	50% 1,5 (1,0; 2,2)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento según el índice BILAG Relación de probabilidades (IC 95%)	62%	68% 1,2 (0,8; 1,9)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento por PGA Relación de probabilidades (IC 95%)	64%	70% 1,3 (0,8; 1,9)

**Tabla 3. Tasa de respuesta clínica en pacientes de raza negra con LES después de 52**

**semanas de tratamiento (Estudio 4)** <sup>a</sup> 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, recibían >7,5 mg/día de prednisona en la etapa basal. En ambos estudios, la proporción de pacientes capaces de reducir su dosis promedio de prednisona al menos un 25% hasta  $\leq 7,5$  mg/día durante la Semana 40 a la 52, no fue, de manera constante, significativamente diferente para BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con el 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 el 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.

#### *Estudio 5: BENLYSTA 10 mg/kg en pacientes pediátricos*

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de BENLYSTA en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, de la farmacocinética (PK), la eficacia y la seguridad, llevado a cabo en 93 pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de LES de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes tenían enfermedad activa de LES, definida como un puntaje de  $\geq 6$  en SELENA-SLEDAI, y autoanticuerpos positivos en la selección según se define en los estudios con adultos. Los pacientes recibieron un régimen de tratamiento estable para el LES (estándar de atención) y tuvieron criterios de inclusión y de exclusión similares a los de los estudios con adultos. La mediana de la edad fue de 15 años (rango: de 6 a 17). La mayoría (95%) de los pacientes eran mujeres. Más del 50% de los pacientes tenían 3 o más sistemas de órganos activos comprometidos en el período basal. Los sistemas de órganos activos más frecuentes en el período basal según SELENA-SLEDAI fueron el mucocutáneo (91%), el inmunológico (74%), y el musculoesquelético (73%). En general, el 19% de los pacientes pediátricos tenían algún grado de actividad renal, y menos del 7% tenían actividad en el sistema cardiorrespiratorio, hematológico, SNC o vascular. La aleatorización en cohortes de tratamiento relacionadas con la

edad se estratificó según los puntajes de SELENA-SLEDAI en la selección (6 a 12 vs >13) y la edad (5 a 11 años vs 12 a 17 años).

El criterio de valoración primario de eficacia fue el índice de sujetos con respuesta de LES (SRI4) en la Semana 52, como se describe en los estudios intravenosos con adultos. Hubo una proporción numéricamente más alta de pacientes pediátricos que alcanzaron una respuesta en SRI-4 y sus componentes en los pacientes pediátricos que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar (Tabla 4).

**Tabla 4. Tasa de respuesta pediátrica en la Semana 52<sup>a</sup>**

<b>Respuesta</b>	<b>Placebo (n=40)</b>	<b>BENLYSTA 10 mg/kg (n=53)</b>
Índice de sujetos con respuesta del LES	44%	53%
Odds Ratio Relación de probabilidades (IC 95%) versus placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes del índice de sujetos con respuesta del LES		
Porcentaje de pacientes con reducción en SELENA-SLEDAI de $\geq 4$	44%	55%
Porcentaje de pacientes sin agravamiento según el índice BILAG	62%	74%
Porcentaje de pacientes sin agravamiento según la PGA	67%	76%
Otros criterios de valoración		
SRI-6 usando la reducción de $\geq 6$ puntos de SELENA-SLEDAI	34%	41%
Proporción de sujetos con una respuesta de SRI sostenida	41%	43%

<sup>a</sup>Estudio sin poder estadístico.

#### *Efecto en el tratamiento concomitante con esteroides*

En el período basal, el 95% de los pacientes pediátricos recibían prednisona. El 20% de los pacientes pediátricos que recibían BENLYSTA más tratamiento estándar redujo su dosis promedio de prednisona en por lo menos un 25% por día durante las Semanas 44 a la 52 en comparación con el 21% de los pacientes pediátricos con placebo más tratamiento estándar.

#### *Efecto en las exacerbaciones graves de LES*

En el Estudio 5, se calculó la probabilidad de presentar una exacerbación grave de LES, medida según el índice de exacerbaciones modificado de SELENA-SLEDAI, excepto las exacerbaciones graves ocurridas solo por un aumento en el puntaje de SELENA-SLEDAI hasta alcanzar >12. La proporción de pacientes pediátricos que informaron al menos una exacerbación grave durante el estudio fue numéricamente menor en los pacientes pediátricos que recibían BENLYSTA más tratamiento estándar (23%) en comparación con los que recibían placebo más tratamiento estándar (43%). Los pacientes pediátricos que recibían BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar tenían un riesgo 62% menor de presentar una exacerbación grave durante las 52 semanas de observación en relación con el grupo que recibía placebo más tratamiento estándar.



De los pacientes pediátricos que presentaron una exacerbación grave, la mediana de tiempo hasta la primera exacerbación grave fue de 160 días en los pacientes pediátricos que recibían BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con 82 días en los pacientes pediátricos que recibían placebo más tratamiento estándar.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

BENLYSTA se administra por perfusión intravenosa en pacientes de 5 años de edad ó más, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración.

*Régimen farmacéutico intravenoso recomendado — Pacientes adultos y pediátricos* BENLYSTA para uso intravenoso se debe reconstituir y diluir antes de la administración.

No se debe administrar como inyección intravenosa rápida o en bolo. El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg a intervalos de 2 semanas para las primeras 3 dosis y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces. Reconstituir, diluir y administrar exclusivamente como perfusión intravenosa durante un período de 1 hora.

La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una reacción de hipersensibilidad grave (Ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

### *Recomendaciones sobre Premedicación*

Antes de la dosis intravenosa de BENLYSTA, considerar administrar premedicación como profilaxis contra las reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**).

### *Preparación de la solución*

BENLYSTA se presenta en forma de polvo liofilizado en vial monodosis para perfusión intravenosa exclusiva y su reconstitución y dilución debe ser realizada por un profesional de la salud mediante técnica aséptica.

Se recomienda el uso de una aguja de calibre 21 a 25 gauge para perforar el tapón del vial para reconstitución y dilución.

### *Instrucciones para la reconstitución*

- 1- Retirar el vial de BENLYSTA de la heladera y dejarlo reposar por 10 a 15 minutos hasta que alcance la temperatura ambiente.
- 2- Reconstituir el polvo de BENLYSTA con agua estéril para preparaciones inyectables USP, de la siguiente manera.

La solución reconstituida contendrá una concentración de 80 mg/ml de belimumab.

- Reconstituir el vial monodosis de 120 mg con 1,5 ml de agua estéril para inyectables, USP. • Reconstituir el vial monodosis de 400 mg con 4,8 ml de agua estéril para inyectables, USP.
- 3- El flujo de agua estéril para preparaciones inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Girar suavemente el vial durante 60 segundos. Permitir que el vial alcance la temperatura ambiente durante la reconstitución, girar suavemente el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. *No agitar.*

Normalmente la reconstitución se completa a los 10 a 15 minutos después de añadir el agua estéril, pero puede demorar hasta 30 minutos. Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

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

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

### *Instrucciones para la dilución*

- 6- Las soluciones intravenosas de dextrosa son incompatibles con BENLYSTA.

BENLYSTA sólo debe diluirse en cloruro de sodio inyectable al 0,9%, USP (solución salina normal), solución de cloruro de sodio al 0,45%, USP (solución salina al medio), o solución Ringer lactato, USP, a un volumen de 250 ml para perfusión intravenosa. Para los pacientes cuyo peso corporal sea inferior o igual a 40 kg, pueden usarse 100 ml de modo tal que la concentración de belimumab resultante en la bolsa para perfusión no supere los 4 mg/ml. A partir de una bolsa para perfusión de 250 ml (o 100 ml) o frasco de solución salina normal, solución salina medio o, solución Ringer lactato, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de BENLYSTA necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de BENLYSTA a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

7- Realizar una inspección visual de la solución del envase antes de la administración para detectar presencia de partículas en los productos farmacéuticos parenterales. Descartar la solución si se observa cualquier partícula o decoloración.

8- Si la solución reconstituida de BENLYSTA no se utiliza inmediatamente, debe almacenarse protegida de la luz solar directa y refrigerada en heladera entre 2°C a 8°C. Las soluciones diluidas en solución salina normal, al medio o solución Ringer lactato, pueden almacenarse entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente.

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

9- No se observaron incompatibilidades entre BENLYSTA y las bolsas de cloruro de polivinilo o de poliolefina.

#### Forma de administración

1- La solución diluida de BENLYSTA debe administrarse mediante perfusión durante un periodo de 1 hora.

2- BENLYSTA debe ser administrada por profesionales de la salud preparados para manejar reacciones de anafilaxia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

3- No debe administrarse BENLYSTA en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de BENLYSTA con otros agentes.

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### ***Infecciones graves***

En los pacientes que recibían 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 recibían BENLYSTA en comparación con el placebo, mientras que las infecciones mortales ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibían BENLYSTA.

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

En un estudio de seguridad post-comercialización de BENLYSTA administrado por vía intravenosa, la incidencia de infecciones graves fue del 3,7% de los pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 4,1% de 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**).

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 recibían inmunosupresores, incluyendo BENLYSTA, se reportaron casos de LMP asociada al virus JC causantes de déficit neurológico, incluyendo casos fatales. Los factores de riesgo de LMP incluyen el tratamiento con inmunosupresores y 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 la clínica. En pacientes con LMP confirmada, considerar la suspensión del tratamiento inmunosupresor, incluyendo BENLYSTA.

#### **Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxia y muerte, asociadas con BENLYSTA. En general, estos eventos ocurrieron dentro de algunas horas desde la perfusión; sin embargo, pueden ocurrir más tardíamente. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad no aguda, incluyendo erupción, náuseas, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial, que típicamente ocurrieron hasta una semana después de la última perfusión. En pacientes que habían tolerado las perfusiones previas de BENLYSTA se reportó hipersensibilidad, incluyendo reacciones graves. Información limitada sugiere que los pacientes con antecedentes de alergias a diversos fármacos o de hipersensibilidad significativa pueden tener un riesgo mayor. En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en adultos, se reportaron reacciones de hipersensibilidad (que ocurrieron el mismo día de la perfusión) en el 13% (191/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 11% (76/675) de los pacientes que recibían placebo. Se observó anafilaxia en el 0,6% (9/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Las manifestaciones incluyeron hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Debido a la superposición de signos y síntomas, no fue posible distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones a la perfusión en todos los casos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Algunos pacientes (13%) recibieron premedicación, lo que pudo haber mitigado o enmascarado la respuesta de hipersensibilidad; sin embargo, no hay evidencia suficiente para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la severidad de las reacciones de hipersensibilidad. En un ensayo controlado de BENLYSTA administrado por vía subcutánea en adultos, las reacciones de hipersensibilidad sistémica fueron similares a las observadas en los ensayos clínicos intravenosos.

BENLYSTA debe ser administrado por profesionales de la salud preparados para manejar un caso de anafilaxia.

En caso de reacciones graves, discontinuar BENLYSTA de inmediato y administrar el tratamiento médico correspondiente. Debe controlarse a los pacientes durante la perfusión y durante un período de tiempo apropiado luego de la administración de BENLYSTA. Se debe considerar la posibilidad de administrar premedicación como profilaxis antes de la dosis intravenosa (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

#### **Reacciones a la perfusión**

En los estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado en adultos, se reportaron eventos adversos asociados con la perfusión (que ocurrieron el mismo día de la perfusión) en el 17% (251/1.458) de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 15% (99/675) de los pacientes que recibían placebo. Se informaron reacciones graves a la perfusión (excluyendo las reacciones de hipersensibilidad) en el 0,5% de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 0,4% de los pacientes que recibían placebo, que incluyeron bradicardia, mialgia, cefalea, erupción, urticaria e

hipotensión. Las reacciones a la perfusión más frecuentes ( $\geq 3\%$  de los pacientes que recibían BENLYSTA) fueron cefalea, náuseas y reacciones cutáneas. Debido a la superposición de signos y síntomas, no fue posible distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones a la perfusión en todos los casos (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES** -Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia). Algunos pacientes (13%) recibieron premedicación, lo que pudo haber mitigado o enmascarado la reacción a la perfusión; sin embargo, no hay evidencia suficiente como para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la severidad de las reacciones a la perfusión. Se debe considerar la posibilidad de administrar premedicación como profilaxis antes de la dosis intravenosa (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS**).

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

### ***Depresión y suicidio***

En estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado por vía intravenosa en adultos, los eventos psiquiátricos se notificaron con más frecuencia en pacientes tratados con 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, 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.

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 depresión nueva o que empeora, 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 en adultos, se reportaron enfermedades malignas (incluyendo cánceres cutáneos distintos del melanoma) en el 0,4% de los pacientes que recibían BENLYSTA y en el 0,4% de los pacientes que recibían placebo. En los estudios clínicos controlados, se observaron enfermedades malignas, excluyendo cánceres cutáneos distintos del melanoma, en el 0,2% (3/1.458) y en el 0,3% (2/675) de los pacientes que recibían BENLYSTA y placebo, respectivamente.

### ***Inmunización***

No deben administrarse vacunas a microorganismos vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas a microorganismos vivos a pacientes que recibieron BENLYSTA ni sobre el efecto de BENLYSTA

sobre las nuevas inmunizaciones. Dado su mecanismo de acción, BENLYSTA podría interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

#### **Uso concomitante con otros tratamientos biológicos o con ciclofosfamida intravenosa**

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

#### **Interacciones medicamentosas**

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

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

#### **Carcinogénesis, 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

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

Los anticuerpos monoclonales, como belimumab, pueden atravesar la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y pueden afectar la respuesta inmune en el 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) la exposición a la “dosis humana máxima recomendada” (MRHD, por sus siglas en inglés). Los hallazgos relacionados con belimumab en fetos de mono y/o lactantes 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 datos de animales y el mecanismo de acción de belimumab, el sistema inmunológico en los lactantes de las madres tratadas puede verse afectado negativamente. Se desconoce, basándose en los datos disponibles, si los efectos inmunológicos, de identificarse, son reversibles (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

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

### Consideraciones clínicas

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

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

#### *Reacciones Adversas Fetales/Neonatales:*

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

### Datos

#### *Datos en animales*

En un estudio combinado embrio-fetal y pre y posnatal, los monos cynomolgus preñados recibieron belimumab en dosis intravenosas de 0,5 ó 150 mg/kg cada 2 semanas desde la confirmación del embarazo durante los Días de Gestación (GD) 20 a 22, a lo largo del período de organogénesis (hasta aproximadamente GD 50), y continuando el día de la cesárea programada (GD 150 -tercer trimestre tardío-) o el día del parto. No hubo evidencia de toxicidad materna, efectos sobre la supervivencia embriofetal y del lactante o anomalías estructurales a la exposición aproximadamente 9 veces la exposición en el MRHD de 10 mg/kg por vía intravenosa (sobre una base ABC con dosis intravenosas maternas hasta 150 mg/kg). Los hallazgos relacionados con belimumab en madres incluyeron reducciones en el número de células B inmaduras y maduras y en fetos y/o lactantes incluyeron reducciones del conteo de células B inmaduras y maduras, reducciones en la densidad de linfocitos B de tejido linfoide en el bazo y ganglios linfáticos, peso reducido del bazo, títulos incrementados de IgG, y títulos reducidos de IgM. El conteo de células B en monos lactantes expuestos a belimumab en el útero se recuperó a los 3 meses de edad y en madres después de 1 año. Los niveles de IgG e IgM en monos lactantes recuperados a los 6 meses de edad y las reducciones en los linfocitos B en los ganglios linfáticos y el bazo se invirtieron al año de edad. Belimumab cruzó la placenta, ya que se detectó en la sangre del cordón fetal y líquido amniótico en GD 150.

### **Lactancia**

#### Resumen del riesgo

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

## ***Mujeres y Varones con Potencial Reproductivo***

### ***Anticoncepción***

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

### ***Uso pediátrico***

La administración intravenosa de BENLYSTA está indicada en niños de 5 años de edad y más. La determinación de la eficacia en pacientes pediátricos se basó en los resultados farmacocinéticos (PK) y de eficacia provenientes de un estudio pediátrico de LES (Estudio 5), así como también la exposición PK y la extrapolación de la eficacia establecida de BENLYSTA más tratamiento estándar a partir de los estudios intravenosos de fase 3 en adultos. Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de la PK, la eficacia y la seguridad (Estudio 5) para evaluar BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar durante 52 semanas en 93 pacientes pediátricos con LES. La proporción de pacientes pediátricos que alcanzaron una respuesta de SRI-4 fue más alta en los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar. Los pacientes pediátricos que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar también tuvieron menos riesgo de presentar un brote grave en comparación con el grupo que recibió placebo (ver **Estudios clínicos**).

El perfil de eventos adversos en pacientes pediátricos concordó con el de la población general en los estudios de fase 3 en adultos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

La farmacocinética se evaluó en un total de 53 pacientes pediátricos y concordó con la de la población adulta (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**). La seguridad y eficacia de BENLYSTA no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 5 años de edad.

### ***Uso en pacientes de edad avanzada***

Los estudios clínicos de BENLYSTA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente que los sujetos 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 (depuración de creatinina [CrCl]  $\geq 60$  y  $< 90$  ml/min), moderada (CrCl  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min) o grave (CrCl  $\geq 15$  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.

### ***Raza***

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

En el Estudio 4 (dosis intravenosa), un estudio aleatorio 2:1, controlado con placebo en pacientes de raza negra, las tasas de respuesta del índice de Respuesta 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**).

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, analizadas en detalle en la sección de **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**:

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

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

### ***Experiencia en estudios clínicos***

#### **Adultos**

Los datos detallados en la Tabla 5 reflejan la exposición a BENLYSTA más tratamiento estándar en comparación con el placebo más tratamiento estándar en 2.133 pacientes adultos de 3 estudios controlados. Los pacientes recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar en dosis de 1 mg/kg (n=673), 4 mg/kg (n=111; sólo 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 dosisdependencia en la mayoría de los eventos adversos observados con BENLYSTA, los datos de seguridad resumidos a continuación se presentan para las 3 dosis intravenosas agrupadas, a menos que se indique lo contrario; la tabla de reacciones adversas muestra los resultados para la dosis recomendada de 10 mg/kg en comparación con el placebo.

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

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones graves (6,0% y 5,2% en los grupos que recibieron BENLYSTA y placebo más tratamiento estándar, respectivamente), algunas de las cuales fueron fatales (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas, que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes en los estudios clínicos fueron náuseas, diarrea, pirexia, nasofaringitis, bronquitis, insomnio, dolor en las extremidades, depresión, migraña y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpieron definitivamente el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los estudios clínicos controlados fue del 6,2% para los pacientes que recibieron BENLYSTA más tratamiento estándar y del 7,1% para los pacientes que recibieron placebo más tratamiento estándar. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción definitiva del tratamiento ( $\geq 1\%$  de los pacientes que recibían BENLYSTA o placebo) fueron reacciones a la perfusión (1,6% con BENLYSTA y 0,9% con placebo), nefritis lúpica (0,7% con BENLYSTA y 1,2% con placebo) e infecciones (0,7% con BENLYSTA y 1,0% con placebo).

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron al menos en el 3% de los pacientes con LES que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar y con una incidencia al menos 1% mayor que la observada con placebo en los tres estudios controlados (Estudios 1, 2 y 3).

**Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas que ocurrieron al menos en el 3% de los pacientes adultos 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.**

<b>Nombre del Evento</b>	<b>BENLYSTA 10 mg/kg + tratamiento estándar (n=674) %</b>	<b>Placebo + tratamiento estándar (n=675) %</b>
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 en adultos, 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 que 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 post-comercialización, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas controlado con placebo de BENLYSTA administrado por vía intravenosa (N=4.003), 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. 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 pacientes que recibieron placebo.

*Depresión y suicidio:* En estudios clínicos controlados de BENLYSTA administrado por vía intravenosa en adultos (N=2.133), se reportaron eventos psiquiátricos más frecuentemente con BENLYSTA (16%) que con placebo (12%), principalmente relacionados a eventos de 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 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, de BENLYSTA administrado por vía intravenosa en adultos (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.

Los estudios intravenosos anteriores no 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 (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**).

#### Pacientes pediátricos

Se evaluó la seguridad de BENLYSTA más tratamiento estándar (n=53) en comparación con placebo más tratamiento estándar (n=40) en 93 pacientes pediátricos (Estudio 5). Las reacciones adversas observadas concordaron con las que se observaron en adultos (ver **Estudios clínicos**).

#### **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), se detectaron anticuerpos contra belimumab en 4 de 563 (0,7%) de los pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y en 27 de 559 (4,8%) de los pacientes que recibieron BENLYSTA 1 mg/kg. La frecuencia informada en el grupo que recibía 10 mg/kg puede subestimar la frecuencia real debido a la menor sensibilidad del ensayo en presencia de altas concentraciones del fármaco. Los anticuerpos neutralizantes se detectaron

en 3 pacientes que recibieron BENLYSTA 1 mg/kg. Tres pacientes con anticuerpos contra belimumab sufrieron reacciones leves a la perfusión tales como náuseas, erupción eritematosa, prurito, edema palpebral, cefalea y disnea; ninguna de estas reacciones fue potencialmente fatal. En el Estudio 4 (dosificación intravenosa en pacientes adultos de raza negra), se detectaron anticuerpos anti-belimumab en 2 de 321 (0,6%) pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg durante el período controlado con placebo de 52 semanas. En el Estudio 5 (dosis intravenosa en pacientes pediátricos), no hubo formación de anticuerpos anti-belimumab en 53 pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg más tratamiento estándar 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 cuyos resultados fueron positivos para anticuerpos contra belimumab en ensayos específicos.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Existe experiencia limitada con sobredosis de belimumab.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 1 vial.

#### **CONSERVACIÓN**

*Vial sin abrir*

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

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Evitar exponer al calor.

#### ***Modo de suministro y manipulación***

BENLYSTA (belimumab) es un polvo liofilizado estéril, sin conservantes para reconstituir y diluir antes de la perfusión intravenosa que se proporciona en viales de vidrio monodosis, con tapón de goma (no hecho con látex de goma natural) y una tapa de apertura fácil.

Cada vial de 5 ml contiene 120 mg de belimumab.

Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de belimumab.

Los viales de BENLYSTA se suministran de la siguiente manera:

120 mg belimumab en un vial de 5 ml para dosis única.

400 mg belimumab en un vial de 20 ml para dosis única.

#### ***Información para asesoramiento al paciente***

Informar al paciente que lea la Información para el Paciente de BENLYSTA. Es importante evaluar la salud general del paciente en cada visita donde se realizará una perfusión y discutir cualquier pregunta 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, y 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 y a la perfusión

Instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión, incluyendo estridor, 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 de ánimo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

### Inmunizaciones

Informar a los pacientes que no deben recibir vacunas a microorganismo vivo 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 y Desarrollo Social de la Nación.  
Certificado N° 56.675.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale – Farmacéutica.

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Establecimiento elaborador a granel y acondicionador primario: Hospira Inc., 1776 North Centennial, Drive, MC Pherson, KS, Estados Unidos.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada, Asolana N° 90, San Polo Di Torrile, Parma, Italia.

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.

FDA USPI. 09/2020

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.



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.14 21:08:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.14 21:08:30 -03:00