

## Folleto de Información al Profesional

### **BENLYSTA Recombinate Polvo Liofilizado para Solución para Perfusión BELIMUMAB**

#### **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Polvo liofilizado estéril en un vial monodosis.

##### Vial de 120 mg

Cada vial contiene 120 mg de belimumab (80 mg/mL después de reconstitución)

##### Vial de 400 mg

Cada vial 400 mg de belimumab (80 mg/mL después de reconstitución)

**Excipientes:** Ácido cítrico monohidrato, Citrato de sodio dihidrato, Sucrosa, Polisorbato 80 c.s.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1λ recombinante completamente humano específico para la proteína del estimulador de linfocitos B humano soluble (BLyS). Belimumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos.

#### **PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA**

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

##### **Indicaciones**

BENLYSTA está indicado para reducir la actividad de la enfermedad en pacientes de 5 años y mayores con Lupus eritematoso sistémico (LES) activo positivo a autoanticuerpos que están recibiendo tratamiento estándar.

##### **Dosis y administración**

Debe considerarse la descontinuación del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante perfusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (véase *Uso y Manejo*).

BENLYSTA debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

BENLYSTA debe administrarse en perfusión durante un periodo de 1 hora.

##### **BENLYSTA no debe administrarse como "push" o bolo intravenoso.**

La velocidad puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la perfusión. La perfusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal (véanse *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones*). Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA (véanse Advertencias y precauciones, Reacciones Adversas).

### **Premedicación en pacientes con alergias**

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la perfusión de BENLYSTA (véanse Advertencias y precauciones, Estudios Clínicos).

### **Adultos**

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

### **Niños**

El régimen de dosificación recomendado para niños de 5 años y mayores es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

La seguridad y eficacia de belimumab en menores de 5 años no ha sido estudiada, por lo tanto, el uso de belimumab no está recomendado en niños menores de 5 años.

### **Pacientes de edad avanzada**

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajuste de dosis (véase Farmacocinética - Poblaciones de pacientes especiales).

### **Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal. BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase Farmacocinética - Poblaciones de pacientes especiales).

### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis (véase Farmacocinética - Poblaciones de pacientes especiales).

### **Contraindicaciones**

BENLYSTA está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a *Belimumab* o algunos de los excipientes.

### **Advertencias y precauciones**

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia ( $\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$ ) o deficiencia de IgA ( $\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$ )
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

### **Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida**

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

### **Hipersensibilidad y reacciones sistémicas a la perfusión**

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad a la perfusión, las cuales pueden ser severas o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado. Pacientes con historia de alergias a múltiples drogas o significativa hipersensibilidad pueden tener un riesgo mayor (véase Reacciones Adversas).

Las reacciones sistémicas relacionadas a la perfusión y las reacciones de hipersensibilidad se presentan más frecuentemente con las dos primeras dosis y tienden a disminuir con dosis posteriores. Se ha observado un retraso en el inicio de las reacciones de hipersensibilidad aguda. Los pacientes tratados con belimumab deben ser puestos en conocimiento del riesgo potencial, de los signos y síntomas de tales reacciones y la importancia de buscar atención médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea.

También pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad no aguda de tipo retardado, que incluyen síntomas como erupción cutánea, náuseas, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

#### Información adicional para la administración intravenosa

En ensayos clínicos, las reacciones graves de infusión y de hipersensibilidad afectaron a menos del 1% de los pacientes. Se ha observado retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados durante un período de tiempo apropiado después de la administración intravenosa de belimumab. La premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, se puede administrar antes de la perfusión de belimumab. No hay pruebas suficientes para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de las reacciones a la perfusión.

### **Riesgo de infecciones**

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron poco frecuentes, pero ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con placebo. En general, la incidencia de infecciones graves fue similar en los grupos de BENLYSTA y placebo (véase Reacciones Adversas). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA, deben ser monitoreados estrechamente y debe considerarse la suspensión del tratamiento inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones crónicas. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

### **Depresión y suicidio**

En estudios clínicos controlados de administración intravenosa y subcutánea, se informaron trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (ver reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los

pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

#### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)**

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con LES que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición de signos o síntomas de reciente comienzo o progresivos de deterioro neurológico. El paciente debe ser referido a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

#### **Riesgo de malignidades**

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

#### **Inmunización**

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA.

Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con LES que estaban recibiendo belimumab comparado con aquellos que no estaban recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

#### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con LES, la administración concomitante de micofenolato mofetilo, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, antiinflamatorios no esteroidales, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a Belimumab (véase Farmacocinética).

#### **Embarazo y lactancia**

##### **Fertilidad**

No existen datos acerca de los efectos de BENLYSTA en la fertilidad humana. En estudios realizados en animales, no se han evaluado los efectos en la fertilidad masculina y femenina (véase Información no clínica).

## **Embarazo**

Existen datos limitados acerca del uso de BENLYSTA en mujeres embarazadas, pues no se han realizado estudios formales. Los anticuerpos Inmunoglobulina G (IgG), incluyendo Belimumab, pueden atravesar la placenta. BENLYSTA debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Si se quiere garantizar la prevención del embarazo, las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados mientras se utiliza BENLYSTA y por lo menos cuatro meses después del último tratamiento con BENLYSTA.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, embarazo o desarrollo embriofetal. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a reducciones reversibles en el recuento de células B en monos lactantes (véase Datos preclínicos de seguridad). Se debe monitorear una disminución de células B en los lactantes de madres tratadas y dependiendo de los resultados, considerar el retrasar la vacunación con virus vivos. La reducción de células B en lactantes puede también interferir con la respuesta a las inmunizaciones (véase Advertencias y Precauciones).

## **Lactancia**

No se ha establecido la seguridad de BENLYSTA durante la lactancia. No existen datos acerca de la excreción de Belimumab en la leche humana, o de la absorción sistémica de Belimumab después de la ingestión, aunque, se excretó en la leche de monos macacos, la literatura publicada sugiere que el consumo de leche materna en neonatos humanos y lactantes no resulta en absorción clínicamente significativa de anticuerpos IgG maternos hacia la circulación.

Se recomienda tomar una decisión acerca del tratamiento con BENLYSTA en madres en lactancia, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre, y cualquier potencial efecto adverso por belimumab para el lactante o por la condición materna subyacente.

## **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios para investigar el efecto de BENLYSTA en el desempeño para manejar o la capacidad de operar maquinaria. Con base en la farmacología de BENLYSTA, no se predicen efectos negativos en dichas actividades.

Debe tenerse en mente el estado clínico del paciente y el perfil de seguridad de BENLYSTA al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

## **Reacciones adversas**

### **Adultos**

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con LES en 3 estudios pre-registro, controlados con placebo y de administración intravenosa, un estudio controlado con placebo y de administración subcutánea, y un estudio de post-comercialización controlado con placebo y de administración intravenosa.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a BENLYSTA (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a

la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el LES: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroidales.

### **Lista tabulada de reacciones adversas**

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

**Muy común > 1/10**

**Común ≥1/100 a <1/10**

**No común ≥1/1.000 a < 1/100**

Clasificación de órganos del sistema	Muy común	común	No común
Infecciones e infestaciones	Infecciones		
Trastornos de sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad*	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamientos suicidas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria, erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la inyección o perfusión*,	

\*Reacciones de Hipersensibilidad, cubre un grupo de términos incluidos anafilaxia y pueden manifestarse con un rango de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otros como exantema, prurito y disnea. Las reacciones relacionadas con la perfusión cubren un grupo de términos y pueden manifestarse con un rango de síntomas que incluyen bradicardia, mialgia, cefalea, rash, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, vértigo y artralgia. Debido a la superposición de síntomas, no es posible distinguir en todos los casos, entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones debidas a la perfusión.

**Reacciones de hipersensibilidad:** En 0,4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con BENLYSTA, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la perfusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Despues de la perfusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

**Infecciones:** En estudios clínicos previos al registro, la incidencia de infecciones en el

grupo que recibía Belimumab fue del 70% comparado con el 67% en el grupo que recibía placebo. Las infecciones que se presentaron en al menos 3% de los pacientes que recibían BENLYSTA y en al menos 1% más frecuente que los pacientes que recibían placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis y gastroenteritis viral. Infecciones serias se presentaron en 5% de los pacientes que recibieron tanto Belimumab como placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, post-comercialización de seguridad (BEL115467) que evaluó la mortalidad y los eventos adversos específicos en adultos, se produjeron infecciones graves en el 3,7% de los pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en el 4,1% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones fatales en el 0,45% (9/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0,15% (3/2001) de los pacientes que recibieron placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 0,50% (10/2002) en los pacientes que recibieron belimumab y 0,40% (8/2001) en pacientes que recibieron placebo.

**Trastornos psiquiátricos:** en los estudios clínicos pre-registro de administración intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1,2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0,6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0,3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); No hubo informes de pacientes que recibieron placebo.

En el estudio de gran tamaño, posterior a la comercialización, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1,0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0,3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0,3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0,1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0,7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0,2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2,4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2,0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios de administración intravenosa no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico de administración subcutánea, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0,2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1,3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0,7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo, informaron de una ideación o comportamiento suicida, respectivamente.

### **Niños de 5 años en adelante.**

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos

de seguridad de un estudio controlado con placebo de 52 semanas, en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, asociado a tratamientos de base concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

### **Sobredosis**

Hay experiencia clínica limitada con la sobredosis de BENLYSTA. Las reacciones adversas reportadas en asociación con casos de sobredosificación han sido consistentes con aquellas esperadas para belimumab.

Se han administrado dosis de hasta 20 mg/kg por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia en humanos, sin observarse un incremento en la incidencia o severidad de las reacciones adversas, en comparación con dosis de 1, 4, ó 10 mg/kg.

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

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacodinámica**

**Código ATC**  
**L04AA26**

#### **Mecanismo de acción**

El estimulador de Linfocitos B (BLyS, también llamado BAFF y TNFSF13), un miembro de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF), inhibe la apoptosis de células B y estimula la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. El BLyS se sobreexpresa en pacientes con LES. Existe una fuerte asociación entre la actividad del LES (evaluada mediante el Índice de Actividad de la Enfermedad Lupus Eritematoso Sistémico-Seguridad de los Estrógenos en la Evaluación Nacional de Lupus Eritematoso [SELENA-SLEDAI]) y las concentraciones plasmáticas de BLyS.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1λ completamente humano que se fija específicamente al BLyS humano soluble e inhibe su actividad biológica. Belimumab no se fija directamente a las células B, pero al unirse al BLyS, Belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo a las células B auto-reactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

#### **Efecto farmacodinámico**

Se observaron reducciones en las concentraciones séricas elevadas de IgG y en los anticuerpos anti-DNA de doble cadena desde la Semana 8, y continuaron hasta la Semana 52. En pacientes con hipergammaglobulinemia en la línea basal, se observó una normalización de las concentraciones de IgG en la Semana 52 en 49% y 20% de los pacientes que recibieron Belimumab y placebo, respectivamente. En pacientes con anticuerpos anti-DNA de doble cadena en la línea basal, las reducciones en pacientes que estaban recibiendo Belimumab fueron evidentes desde la Semana 8, y para la Semana 52, 16% de los pacientes tratados con Belimumab se habían convertido a anti-DNA de doble cadena negativos, en comparación con 7% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes con niveles bajos de complemento en la línea basal, el tratamiento con Belimumab produjo incrementos en el complemento que se observaron desde la Semana 4 y se mantuvieron a través del tiempo. Para la Semana 52, las concentraciones de C3 y C4 se habían normalizado en 38% y 44% de los pacientes que estaban recibiendo Belimumab, en comparación con 17% y 19% de los pacientes tratados con placebo.

El blanco de Belimumab, BLyS, es una citoquina crucial para la supervivencia, diferenciación y proliferación de las células B.

Belimumab redujo significativamente las células B circulantes, vírgenes, activadas y plasmáticas, así como el subconjunto de células B de LES en la Semana 52. Las reducciones en las células vírgenes, plasmáticas y plasmáticas de vida corta, así como en el subconjunto de células B de LES, se observaron desde la Semana 8. Las células de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales en la Semana 52.

En una extensión no controlada a largo plazo del estudio, se hizo seguimiento durante mas de 7 años de tratamiento continuo de las células B (incluyendo células no activadas, activadas, células plasmáticas y el subtipo LES de las células B) y de los niveles de IgG. Se observó una substancial y sostenida disminución en varios subtipos de células B significando una disminución mediana de 87% en células B no activadas, 67% en células B de memoria, 99% en células B activadas, y 92% en células plasmáticas después de mas de 7 años de tratamiento. Después de cerca de 7 años, se observó una reducción mediana de 28% en los niveles de IgG con 1,6% de los sujetos experimentando una disminución en los niveles de IgG por debajo de 400 mg/dL. Durante el curso del estudio, la incidencia reportada de AEs generalmente permaneció estable o declinó.

#### **Inmunogenicidad:**

En los dos estudios en Fase III con Belimumab administrado por vía intravenosa, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg, y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg, desarrollaron anticuerpos anti-Belimumab persistentes. La frecuencia reportada para el grupo de 10mg/kg puede subestimar la frecuencia real debido a una menor sensibilidad del ensayo en presencia de altas concentraciones de droga.

Anticuerpos neutralizantes fueron detectados en tres pacientes que recibían Belimumab 1mg/kg.

En un estudio de Fase III / IV con belimumab 10 mg/kg administrado por vía intravenosa a pacientes de raza negra, dos de los 321 pacientes (0,6%) desarrollaron anticuerpos anti-belimumab.

En un estudio de fase II con belimumab 10 mg/kg administrado por vía intravenosa a pacientes pediátricos, ninguno de los 53 pacientes desarrolló anticuerpos anti-belimumab.

La presencia de anticuerpos anti-Belimumab fue relativamente poco frecuente y no se puede obtener conclusiones definitivas en relación al efecto de la inmunogenicidad sobre la farmacocinética de Belimumab debido al bajo número de sujetos positivos para anticuerpos anti-Belimumab.

## **Farmacocinética**

Los parámetros farmacocinéticos que se describen a continuación se basan en estimaciones paramétricas poblacionales que son específicas a los 563 pacientes que recibieron 10 mg/kg de Belimumab en los dos estudios en Fase III.

### **Absorción**

Belimumab se administra mediante perfusión intravenosa. Se observaron concentraciones séricas máximas de Belimumab al final de la perfusión, o poco después de ésta. La concentración sérica máxima fue de 313 µg/mL, con base en la simulación del perfil de concentración-tiempo utilizando los valores paramétricos típicos del modelo farmacocinético poblacional.

### **Distribución**

Belimumab se distribuyó en los tejidos con un volumen de distribución global de aproximadamente 5 L.

### **Metabolismo**

Belimumab es una proteína cuya vía metabólica esperada es la degradación a péptidos pequeños y aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas. No se han realizado estudios de biotransformación clásica.

### **Eliminación**

Las concentraciones séricas de Belimumab disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1,75 días y una vida media terminal de 19,4 días. La depuración sistémica fue de 215 mL/día.

### **Interacciones farmacológicas**

El uso concomitante de micofenolato mofetilo, azatioprina e hidroxicloroquina no influyó sustancialmente en la farmacocinética de Belimumab, con base en los resultados del análisis farmacocinético poblacional. Un amplio rango de otros co-medicamentos (antiinflamatorios no esteroidales, aspirina, e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) tampoco influyeron significativamente en la farmacocinética de Belimumab. La coadministración de esteroides e inhibidores de la ACE ocasionó un incremento estadísticamente significativo en la depuración sistémica en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, estos efectos no fueron clínicamente significativos, ya que su magnitud se mantuvo dentro del rango de variabilidad normal de la depuración.

### **Grupos de pacientes especiales**

#### **Pacientes de edad avanzada**

Belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. Dentro de la población global del estudio en LES con administración IV, la edad no afectó la exposición a Belimumab en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, debido al pequeño número de sujetos de 65 años de edad o mayores, no se puede descartar definitivamente un efecto de la edad.

#### **Niños y adolescentes**

Los parámetros farmacocinéticos se basan en las estimaciones de los parámetros poblacionales de 53 pacientes de un estudio de Fase II en pacientes pediátricos. Despues de la administración intravenosa de 10 mg/kg en los días 0, 14 y 28; y posteriormente a intervalos de 4 semanas, las exposiciones a belimumab fueron

similares entre los sujetos pediátricos y adultos con LES. Los valores de Cmax y AUC de la media geométrica en estado estable fueron 305 y 2569 días. $\mu$ g/mL en el grupo de 5 a 11 años, y 317 y 3126 días. $\mu$ g/mL en el grupo de 12 a 17 años.

### **Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la presencia de insuficiencia renal en la farmacocinética de Belimumab. Durante el desarrollo clínico, Belimumab se estudió en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal (depuración de creatinina <60 mL/min, incluyendo un número pequeño con depuración de creatinina <30 mL/min). Aunque la presencia de proteinuria (> 2 g/día) aumentó la depuración de Belimumab, y las disminuciones en la depuración de creatinina disminuyeron la depuración de Belimumab, estos efectos se mantuvieron dentro del rango esperado de variabilidad, por lo que no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la presencia de insuficiencia hepática en la farmacocinética de Belimumab. Las moléculas IgG1 como Belimumab se catabolizan mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, las cuales no están restringidas al tejido hepático; por lo tanto, no es probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de Belimumab.

### **Otras características de los pacientes**

No se observó que el género, la raza o la etnicidad ejercieran un efecto significativo en la farmacocinética de Belimumab. Los efectos que ejerce el tamaño corporal en la exposición a Belimumab se encuentran contemplados por la dosificación normalizada respecto al peso.

### **Estudios clínicos**

Se evaluó la eficacia de BENLYSTA en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de Fase III, realizados en 1.684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes elegibles tenían LES activo, definido como una calificación de SELENA-SLEDAI mayor o igual a 6 y con resultados positivos en las pruebas (título de ANA  $\geq$ 1:80 y/o positivos a anti-DNA de doble cadena [ $\geq$ 30 unidades/mL]) de anticuerpos anti-nucleares (ANA o anti-DNA de doble cadena) en la selección. Los pacientes se encontraban en un régimen terapéutico estable para LES (cuidado estándar) que consistía en cualquiera de los siguientes (solos o en combinación): corticoesteroides, anti-maláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Los pacientes fueron excluidos del estudio si sufrían una afectación lúpica activa y severa del sistema nervioso central o nefritis lúpica activa y severa, si alguna vez habían recibido tratamiento con cualquier tratamiento dirigido a las células B, si habían recibido otro agente biológico en investigación dentro del año anterior, o si habían tenido una respuesta positiva a las pruebas de anticuerpos anti-HIV, de antígeno superficial de hepatitis B o de anticuerpos anti-hepatitis C. Los dos estudios tuvieron diseños similares, exceptuando que el Estudio 1 fue un estudio de 76 semanas y el Estudio 2 fue un estudio de 52 semanas. Ambos estudios tuvieron criterios primarios de valoración de 52 semanas.

El Estudio 1 (HGS1006-C1056) se realizó principalmente en Norteamérica y Europa Occidental. La distribución racial fue 70% blancos/caucásicos, 14% negros/afroamericanos, 13% nativos de Alaska o indoamericanos y 3% asiáticos. Los medicamentos de base incluyeron corticoesteroides (76%), inmunosupresores (56%) y

anti-maláricos (63%).

El Estudio 2 (HGS1006-C1057) se realizó en Sudamérica, Europa del Este, Asia y Australia. La distribución racial fue 38% asiáticos, 26% blancos/caucásicos, 32% nativos de Alaska o indoamericanos y 4% negros/afroamericano. Los medicamentos de base incluyeron corticoesteroides (96%), inmunosupresores (42%) y anti-maláricos (67%).

La mediana de edad de los pacientes en ambos estudios fue de 37 años (rango: 18 a 73 años), y la mayoría (94%) eran mujeres. En la selección, los pacientes fueron estratificados según la severidad de su enfermedad, con base en su calificación de SELENA-SLEDAI (< 9 vs  $\geq$  10), nivel de proteinuria (< 2 g por 24 hrs vs  $\geq$  2 g por 24 hrs) y raza, y luego fueron asignados aleatoriamente para recibir 1 mg/kg de BENLYSTA, 10 mg/kg de BENLYSTA o placebo, además del cuidado 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 ó 72 semanas.

El criterio primario de valoración de eficacia fue un criterio de valoración compuesto (Índice de respondedor de LES) que definió la respuesta como el cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52, en comparación con la línea basal:

- Reducción  $\geq$  a 4 puntos en la calificación de SELENA-SLEDAI, y
- Sin nueva calificación de dominio orgánico de acuerdo al G British Isles Lupus Assessment Group (BILAG A), o dos nuevos puntajes dominio orgánico de acuerdo al BILAG B, y
- Sin empeoramiento (incremento menor de 0,30 puntos) en la calificación de la Evaluación Global del médico (EGM).

El índice de respondedor de LES 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 agravamiento significativo en algún sistema orgánico específico; y la EGM se utiliza para garantizar que las mejorías en la actividad de la enfermedad no se obtengan a expensas de la condición global del paciente. BENLYSTA produjo mejorías significativas en el Índice de respondedor de LES, así como en la calificación del componente individual de SELENA-SLEDAI en ambos estudios; véase tabla.

Tabla 1: Tasa de respuesta a la semana 52

Respuesta	Estudio 1		Estudio 2		Estudios 1 y 2 combinados	
	Placebo (n=275)	BENLYSTA 10mg/kg (n=273)	Placebo (n=287)	BENLYSTA 10mg/kg (n=290)	Placebo (n=562)	BENLYSTA 10mg/kg (n=563)
Índice de Respondedor de LES	33,8%	43,2% (P=0,021)	43,6%	57,6% (P=0,0006)	38,8%	50,6% (P<0,0001)
<b>Componentes del Índice de respondedor de LES</b>						
Porcentaje de pacientes con reducción en SELENA-SLEDAI $\geq$ 4	35,6%	46,9% (P=0,006)	46,0%	58,3% (P= 0,0024)	40,9%	52,8% (P<0,0001)

<b>Porcentaje de pacientes sin agravamiento según el índice de BILAG</b>	65,1%	69,2% (P=0,32)	73,2%	81,4% (P=0,018)	69,2%	75,5% (P=0,019)
<b>Porcentaje de pacientes sin agravamiento según el EGM</b>	62,9%	69,2% (P=0,13)	69,3%	79,7% (P=0,0048)	66,2%	74,6% (P=0,0017)

En un análisis combinado de los dos estudios, el porcentaje de pacientes que estaban recibiendo más de 7,5 mg/día de prednisona (o su equivalente) en la línea basal, y cuya dosis promedio de corticoesteroide se redujo por lo menos en 25% respecto a la línea basal a una dosis equivalente a menor o igual 7,5 mg/día de prednisona durante las Semanas 40 a 52, fue de 17,9% en el grupo que estaba recibiendo Belimumab y de 12,3% en el grupo tratado con placebo (P=0,0451).

Los brotes de LES se definieron mediante el Índice Modificado de Brotes de LES de SELENA SLEDAI, en el que la modificación excluye brotes graves desencadenados únicamente por un incremento en la calificación de SELENA SLEDAI a un valor mayor que 12. La mediana de tiempo hasta el primer brote experimentó un retraso en el grupo combinado que estaba recibiendo Belimumab, en comparación con el grupo tratado con placebo (cuociente de riesgo = 0,84, P=0,012). El riesgo de brotes severos también se redujo en 36% a lo largo de las 52 semanas de observación en el grupo que recibió belimumab comparado con el grupo que recibió placebo (Hazard ratio=0,64, p=0,0011). El análisis univariado y multivariado del desenlace primario demostró que el mayor beneficio fue observado en pacientes con alta actividad de la enfermedad al inicio, incluyendo pacientes con escalas SELENA SENDAI mayores o iguales a 10, pacientes que requieren esteroides para controlar su enfermedad y pacientes con bajos niveles de complemento. Un análisis Post-hoc identificó una alta respuesta en el subgrupo de pacientes con bajo nivel de complemento y anticuerpos anti dsDNA positivos al inicio, ver tabla 2. De estos pacientes el 64,5% tenía escala de SELENA SENDAI mayor o igual a 10 con respecto al inicio.

Tabla 2: Pacientes con bajo nivel de complemento y anti-dsDNA positivos.

<b>Subgrupo</b>	<b>Positives Anti-dsDNA y bajo complemento</b>	
Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	Placebo (n=287)	Belimumab 10 mg/Kg (n=305)
Tasa de respuesta SRI a la semana 52(%) Diferencia entre tratamiento y placebo (%)	31,7	51,5 (p<0,0001) 19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en complemento y anti-dsDNA) a la semana 52 (%) Diferencia observada entre tratamiento observado vs placebo (%)	28,9	46,2 (p<0,0001) 17,3
Brotes graves a las 52 semanas: Pacientes que experimentan brote grave (%) Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (%)	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducción de prednisona en ≥ 25% desde el inicio a ≤ 7,5 mg/día desde la semana 40 a la 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)

Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (%)		
Mejoría en el puntaje de FACIT-fatiga desde el inicio a la semana 52:	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (diferencia media)		2,21
Estudio BLISS-76 solo	Placebo (n=131)	<b>Belimumab</b> 10 mg/Kg (n=134)
Tasa de respuesta SRI semana- 76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (%)		12,1

\* Entre pacientes con una dosis de prednisona inicial mayor a 7,5 mg/día

#### Pacientes de raza negra

BENLYSTA se administró por vía intravenosa a pacientes de raza negra en un estudio de fase III / IV de 52 semanas, aleatorizado (2: 1), doble ciego, controlado con placebo (BEL115471). Se evaluó la eficacia en 448 pacientes. El diseño del estudio fue el mismo que el de los estudios pivotales resumidos anteriormente, salvo que los pacientes elegibles tenían una puntuación SELENA-SLEDAI  $\geq 8$  y el criterio de valoración primario fue la respuesta de SRI en la Semana 52 con puntuación SLEDAI 2K modificada para proteinuria (SRI-S2K). El estudio se realizó en América del Norte, América del Sur, Europa y África. La edad media de los pacientes fue de 38 años (rango: 18 a 71 años) y la mayoría de los pacientes (97%) eran mujeres.

La proporción de pacientes negros que lograron una respuesta SRI-S2K fue mayor en los pacientes que recibieron BENLYSTA, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo. Las tendencias en las comparaciones entre los grupos de tratamiento para las tasas de respuesta para los componentes individuales del criterio de valoración fueron generalmente consistentes con las del SRI-S2K (Tabla 3).

**Tabla 3: Tasa de respuesta en pacientes negros en la semana 52**

Respuesta	Placebo (n=149)	BENLYSTA 10 mg/kg (n=299)
Índice de respuesta de SLE (SRI-S2K)	41,6%	48,7%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,40 (0,93; 2,11) (P=0,1068)
Componentes del Índice de Respondedor SLE (SRI-S2K)		
Porcentaje de pacientes con reducción de SELENA SLEDAI-S2K $\geq 4$	42,3%	50,0%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,46 (0,97; 2,20)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento por el índice BILAG	62,4%	67,8%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,24 (0,81; 1,88)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento por PGA	64,4%	69,5%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,26 (0,82; 1,93)

El perfil de seguridad de BENLYSTA en pacientes de raza negra (n = 331) fue consistente con el perfil de seguridad conocido de BENLYSTA en la población general.

De acuerdo con los resultados de otros estudios, en pacientes con alta actividad de la enfermedad (complemento bajo y anti-dsDNA positivo al inicio del estudio, n = 141), la

respuesta SRI S2K fue de 45,1% para BENLYSTA 10 mg/kg en comparación con 24,0% para placebo (*Odds-ratio* 3,00; *IC* del 95%: 1,35, 6,68). Estos resultados sugieren una respuesta relativa mayor a BENLYSTA en comparación con el placebo en pacientes de raza negra con alta actividad de la enfermedad.

### **Otros grupos especiales de pacientes**

Hubo muy pocos pacientes varones, o mayores de 65 años de edad, reclutados en los estudios clínicos controlados como para poder sacar conclusiones significativas acerca de los efectos que ejercen el género o la edad en los resultados clínicos.

### **Perfusión intravenosa en pacientes pediátricos.**

La seguridad y la eficacia de belimumab se evaluó en un estudio clínico fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas (BEL114055) en 93 pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de LES según los criterios de clasificación del American College of Rheumatology. Los pacientes tenían LES activo, definido por una puntuación SELENA-SLEDAI mayor o igual a 6 y autoanticuerpos positivos en el screening, tal como se define en los estudios en adultos. Los pacientes estaban en un régimen estable de tratamiento de LES (tratamiento estándar) y tenían criterios de inclusión y exclusión similares a los de los estudios en adultos. Este estudio se realizó en los Estados Unidos, Sudamérica, Europa y Asia. La edad promedio de los pacientes fue de 15 años (rango de 6 a 17 años). La mayoría (94,6%) de los pacientes eran mujeres.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el índice de respuesta de SLE (SRI) a la semana 52 como se describe en los estudios intravenosos en adultos. Hubo una mayor proporción de pacientes pediátricos recibiendo belimumab que lograron una respuesta en SRI, comparado con placebo. La respuesta para los componentes individuales de la valoración primaria fue consistente con la del SRI (Tabla 4).

**Tabla 4 Tasa de respuesta en pacientes pediátricos a la semana 52**

Respuesta	Placebo (n=40)	BENLYSTA 10 mg/kg (n=53)
Índice de Respuesta de SLE	43,6%	52,8%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes del Índice de Respuesta de SLE		
Porcentaje de pacientes con reducción en el SELENA SLEDAI $\geq 4$	43,6%	54,7%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	61,5%	73,6%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento del PGA	66,7%	75,5%
Odds-ratio (IC 95%) versus placebo		1,70 (0,66; 4,39)

Los pacientes pediátricos recibiendo belimumab 10 mg/kg tuvieron un riesgo 62%

menor de experimentar un brote severo en comparación con el grupo placebo (hazard ratio 0,38; IC del 95%: 0,18 a 0,82). Entre los pacientes que experimentaron un brote severo, la mediana en días para el primer brote severo fue de 82 días en el grupo placebo y 159,5 días en el grupo de belimumab. Esto fue consistente con los hallazgos de los estudios clínicos intravenosos en adultos.

Utilizando los criterios de evaluación de respuesta de LES juvenil de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO / ACR), una mayor proporción de pacientes pediátricos que recibieron belimumab demostró una mejoría comparado con los pacientes que recibieron placebo. (Tabla 5)

**Tabla 5: Tasa de respuesta PRINTO/ACR a la semana 52**

	Proporción de pacientes con al menos un 50% de mejoría en 2 de 5 componentes* y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30%		Proporción de pacientes con al menos 30% de mejoría en 3 de 5 componentes* y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30%	
	Placebo N=40	Belimumab 10 mg/kg N=53	Placebo N=40	Belimumab 10 mg/kg N=53
Respuesta	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferencia observada vs Placebo		25,38		25,33
Odd radio (CI 95%) vs placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

\* Los cinco componentes PRINTO / ACR fueron cambio porcentual a la semana 52 en: Evaluación global de los padres (Parent GA), PGA, puntaje SELENA SLEDAI, proteinuria de 24 horas, y, Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC) puntuación de dominio físico funcional.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos no clínicos no revelaron algún peligro especial para los humanos con base en los estudios de toxicidad con dosis repetidas y de toxicidad en la reproducción.

La administración intravenosa y subcutánea en monos ocasionó una reducción esperada en el número de recuentos de células B periféricas y en tejido linfoide, sin observarse hallazgos toxicológicos asociados.

Se han realizado estudios reproductivos en monos macacos preñados que estaban recibiendo 150 mg/kg de Belimumab mediante perfusión intravenosa (aproximadamente 9 veces la exposición clínica máxima anticipada en humanos) cada 2 semanas hasta por 21 semanas, y el tratamiento con Belimumab no se asoció con efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, toxicidad en el desarrollo o teratogenicidad. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a una reducción reversible y esperada en los recuentos de células B, tanto en hembras como en lactantes, así como reducción reversible en los niveles de IgM en monos lactantes.

Los números de células B volvieron a la normalidad después de suspender el tratamiento con Belimumab aproximadamente un año después del parto en monos adultos, y a los tres meses de vida en monos lactantes; los niveles de IgM en lactantes expuestos a Belimumab in útero volvieron a la normalidad a los seis meses de vida.

Debido a que Belimumab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad o de fertilidad (machos o hembras).

## **INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

### **Lista de excipientes**

Ácido cítrico monohidrato  
Citrato de sodio dihidrato  
Polisorbato 80  
Sucrosa

### **Incompatibilidades**

BENLYSTA no es compatible con dextrosa al 5%.  
BENLYSTA sólo debe prepararse y administrarse como se indica; véase *Uso y Manejo*.

### **Vida de anaquel**

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

### **Precauciones especiales de almacenamiento**

#### **Viales cerrados**

Almacenar entre 2°C y 8°C.  
No congelar.  
Proteger de la luz. Almacenar en la caja original hasta su uso.

#### **Solución reconstituida**

Después de la reconstitución con agua inyectable, y de la dilución con Cloruro de sodio 0,9% (solución salina normal) el producto es estable hasta por 8 horas entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente. Protéjase de la luz solar.

#### **Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio tipo 1 de 5 mL sellado con un tapón de goma siliconizada y un sello desprendible, que contiene 120 mg de BENLYSTA como polvo liofilizado.

Vial de vidrio tipo 1 de 20 mL sellado con un tapón de goma siliconizada y un sello desprendible, que contiene 400 mg de BENLYSTA como polvo liofilizado.

El fármaco se suministra en un vial monodosis sin conservantes.

#### **Instrucciones de uso/manejo**

#### **Reconstitución y dilución**

Belimumab no contiene conservadores; por lo tanto, la reconstitución y la dilución deben realizarse bajo condiciones asépticas.

Permita que el vial se caliente a temperatura ambiente durante 10-15 minutos.

Se recomienda usar una aguja calibre 21-25 G para perforar el tapón del frasco para

reconstituir y diluir.

El vial monodosis de 120 mg de BENLYSTA debe reconstituirse con 1,5 mL de agua inyectable estéril, para lograr una concentración final de 80 mg/mL de Belimumab. El vial monodosis de 400 mg de BENLYSTA debe reconstituirse con 4,8 mL de agua inyectable estéril, para lograr una concentración final de 80 mg/mL de Belimumab.

El flujo de agua estéril debe dirigirse hacia la pared del vial para minimizar la formación de espuma. Realice movimientos rotatorios suaves con el vial durante 60 segundos. Permita que el vial se asiente a temperatura ambiente durante la reconstitución, Realizando movimientos rotatorios suaves con el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. No agite.

La reconstitución normalmente está completa 10-15 minutos después de haber añadido el agua estéril, pero puede tomar hasta 30 minutos. Proteja la solución reconstituida de la luz.

Si se utiliza un dispositivo mecánico de reconstitución para reconstituir BENLYSTA, no debe exceder 500 rpm y no se debe girar el vial por más de 30 minutos.

Una vez que la reconstitución esté completa, la solución deberá ser opalescente e incolora a amarillo pálido, y sin partículas. Sin embargo, se esperan y son aceptables pequeñas burbujas de aire.

El producto reconstituido se diluye a 250 mL con solución salina normal al 0,9% para perfusión IV.

Las soluciones de dextrosa intravenosa al 5% son incompatibles con BENLYSTA y no deben utilizarse.

De una bolsa o frasco de perfusión de 250 mL de solución salina normal, retire y elimine un volumen equivalente al volumen requerido de solución reconstituida de BENLYSTA para la dosis del paciente. Luego se agrega el volumen necesario de la solución reconstituida de BENLYSTA en la bolsa o frasco de perfusión. Invierta suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se deberá desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

Inspeccione visualmente la solución de BENLYSTA en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Deseche la solución si se observan partículas o decoloración.

Si no se utiliza inmediatamente, se debe proteger la solución reconstituida de la luz solar directa y almacenarse en refrigeración entre 2°C a 8°C. Las soluciones diluidas en solución salina normal, pueden almacenarse entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente.

El tiempo total desde la reconstitución de BENLYSTA hasta la finalización de la administración de la perfusión no debe exceder 8 horas.

## **Administración**

BENLYSTA debe administrarse en perfusión durante un periodo de 1 hora. BENLYSTA no debe administrarse concomitantemente en perfusión en la misma línea intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios físicos o bioquímicos de

compatibilidad para evaluar la coadministración de BENLYSTA con otros agentes. No se han observado incompatibilidades entre BENLYSTA y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina. No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Número de versión: GDS16/IPI13-P

**LA SIGUIENTE INFORMACIÓN ES SOLAMENTE PARA MÉDICOS O PROFESIONALES DE LA SALUD**

Instrucciones paso a paso de uso y manejo – reconstitución, dilución y administración.

**1) ¿Cómo reconstituir BENLYSTA?**

BENLYSTA no contiene preservantes, por lo que a reconstitución y dilución necesita llevarse a cabo en condiciones asépticas.

Dejar el vial 10 a 15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente.

El vial monodosis de 120 mg de BENLYSTA se reconstituye con 1,5 mL de agua estéril para inyecciones para obtener una concentración final de 80 mg/mL de belimumab.

El vial monodosis de 400 mg de BENLYSTA se reconstituye con 4,8 mL de agua estéril para inyecciones para obtener una concentración final de 80 mg/mL de belimumab.

El flujo de agua estéril debe dirigirse hacia la pared del vial para minimizar la formación de espuma. Realice movimientos rotatorios suaves con el vial por 60 segundos. Permita que el vial alcance temperatura ambiente durante la reconstitución, realice movimientos rotatorios suaves con el vial por 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 agua, pero puede tomar hasta 30 minutos. Proteja la solución reconstituida de la luz. Si se usa un dispositivo de reconstitución mecánica para reconstituir el belimumab, no debería excederse las 500 rpm y el vial no debería removese más allá de 30 minutos.

**2) Antes de diluir BENLYSTA.**

Una vez que la reconstitución sea completa, la solución debe ser opalescente y decolorida a amarillo pálido, libre de partículas. Se espera y son aceptables pequeñas burbujas de aire.

**3) ¿Cómo diluir la solución para perfusión?**

El producto reconstituido es diluido en 250 mL con solución salina 0,9% para perfusión intravenosa.

Solución intravenosa de Dextrosa al 5% no es compatible con Belimumab y no debe ser usada.

Desde una bolsa o frasco de solución salina normal de 250 mL retire y descarte un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de belimumab requerido para la dosis del paciente. Entonces adicione el volumen requerido de la solución reconstituida de belimumab a la bolsa o frasco de perfusión. Suavemente invierta la

bolsa o frasco para homogeneizar la solución. Cualquier solución no utilizada en los viales debe ser descartada.

Inspeccione visualmente la solución de belimumab en busca de material particulado o decoloración antes de la administración. Descarte la solución si observa cualquier partícula o decoloración.

La solución reconstituida, si no es usada inmediatamente, debe protegerse de la luz directa del sol y debe ser almacenada entre 2 y 8°C. Soluciones diluidas de solución salina normal pueden ser almacenadas entre 2°C y 8°C a temperatura ambiente. El tiempo total desde la reconstitución de BENLYSTA hasta completar la perfusión no debe exceder las ocho horas.

**4) ¿Cómo administrar la solución diluida?**

BENLYSTA es infundido durante un periodo de 1 hora.

No debe infundirse BENLYSTA simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes.

No se ha observado ninguna incompatibilidad entre belimumab y las bolsas de cloruro de polivinilo o polilefina.

Cualquier producto sin usar o material sobrante debe eliminarse según la normativa local.