

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 120 mg de belimumab. Tras la reconstitución, la solución contiene 80 mg de belimumab por ml.

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 400 mg de belimumab. Tras la reconstitución, la solución contiene 80 mg de belimumab por ml.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Benlysta está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Benlysta debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES. Las perfusiones de Benlysta deben administrarse por un profesional sanitario cualificado con experiencia en la administración de tratamientos por perfusión.

La administración de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones graves relacionadas con la perfusión y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Se ha notificado que los pacientes desarrollan síntomas de hipersensibilidad aguda varias horas después de la administración de la perfusión. También se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas (ver secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, Benlysta debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío.

Los pacientes tratados con Benlysta deben conocer el potencial riesgo de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves o que puedan poner en riesgo la vida, la posibilidad de aparición de reacciones de inicio tardío o la recurrencia de los síntomas. Se debe proporcionar el prospecto al paciente siempre que se le administre Benlysta (ver sección 4.4).

Posología

Antes de la perfusión con Benlysta puede administrarse premedicación incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético (ver sección 4.4).

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Benlysta en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes >65 años se limitan a <1,6% de la población de estudio. Por tanto, no se recomienda el uso de Benlysta en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. En caso de que la administración de Benlysta a pacientes de edad avanzada se considere necesaria, no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal. En base a la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la ausencia de datos (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Benlysta en niños y adolescentes (menores de 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Benlysta se administra por perfusión intravenosa, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución, dilución y conservación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Benlysta debe administrarse por perfusión durante 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como un bolo intravenoso.

La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 5.1)
- VIH
- pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B ó C
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl)
- antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre la célula B o ciclofosfamida

Benlysta no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución cuando Benlysta se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o ciclofosfamida.

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad

La administración de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración de Benlysta debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2). El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las primeras dos perfusiones; sin embargo, debe tenerse en cuenta el riesgo en cada perfusión administrada. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

Antes de la perfusión de Benlysta puede administrarse premedicación incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético. Sin embargo, no hay datos suficientes para determinar si la premedicación puede disminuir la frecuencia o la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión.

En los estudios clínicos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y las reacciones de hipersensibilidad afectaron aproximadamente al 0,9% de los pacientes, e incluían reacciones anafilácticas, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras dos perfusiones y tendieron a disminuir con las perfusiones subsiguientes (ver sección 4.8). Se ha notificado que los pacientes desarrollan síntomas de hipersensibilidad aguda varias horas después de la administración de la perfusión. También se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas (ver secciones 4.2 y 4.8). Por tanto, Benlysta debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío.

Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la perfusión, o el día después, y se les debe informar de los signos y síntomas potenciales y de la posibilidad de recurrencia de los mismos. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan cualquiera de estos síntomas. Se debe proporcionar el prospecto al paciente siempre que se le administre Benlysta (ver sección 4.2).

También se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda, con síntomas entre los que se incluyen, erupción, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

Infecciones

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Se han notificado infecciones graves, incluyendo casos mortales, en pacientes con LES que recibían terapia inmunosupresora, incluyendo belimumab (ver sección 4.8).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Benlysta en pacientes con infecciones graves o crónicas o antecedentes de infección recurrente. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con Benlysta deben ser monitorizados de forma estrecha y considerar cuidadosamente la interrupción de la terapia inmunosupresora incluyendo belimumab hasta que la infección se resuelva. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con Benlysta. Los médicos deben prestar especial atención a los síntomas que sugieran LMP, que los pacientes puedan no reconocer (por ejemplo, síntomas y signos cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser monitorizados para determinar la presencia de cualquier nuevo signo o síntoma neurológico o un empeoramiento de los mismos y, si estos aparecen, se debe considerar la derivación del paciente a un neurólogo y medidas diagnósticas adecuadas para la LMP. Si se sospecha LMP, además se debe suspender el tratamiento hasta que la LMP quede excluida.

Inmunización

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

Dado el mecanismo de acción, belimumab puede interferir con la respuesta a la inmunización. Sin embargo, en un pequeño ensayo de evaluación de la respuesta a una vacuna antineumocócica 23-valente, las respuestas inmunes a los diferentes serotipos fueron en general similares en pacientes con LES en tratamiento con Benlysta, en comparación con los que recibieron tratamiento inmunosupresor estándar en el momento de la vacunación. No hay suficientes datos para establecer conclusiones con respecto a la respuesta a otras vacunas.

Datos limitados sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad para mantener una respuesta inmune protectora a la inmunización recibida antes de la administración de Benlysta. En un subestudio, se encontró que en un pequeño grupo de pacientes que habían recibido previamente vacunación frente al tétanos, al neumococo o la gripe mantenía títulos de anticuerpos protectores tras el tratamiento con Benlysta.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Benlysta y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de Benlysta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los estudios animales en monos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), aparte del efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B.

Benlysta no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

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

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de belimumab en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados formalmente en estudios animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Benlysta en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios controlados con placebo. Los resultados descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta 10 mg/kg en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas. En algunos pacientes, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la Semana 52. También están incluidos los datos procedentes de notificaciones postcomercialización.

Los pacientes recibieron Benlysta 10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28, y posteriormente cada 28 días durante 52 semanas.

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$> 1/10.000$ a $< 1/1.000$

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción(es) adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, como bronquitis, cistitis
	Frecuentes	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, angioedema
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Migraña
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión*, pirexia

*Las 'reacciones de hipersensibilidad' abarcan un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones, prurito y disnea. Las 'reacciones relacionadas con la perfusión' abarcan un grupo de términos y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen bradicardia, mialgia, dolor de cabeza, erupción cutánea, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, mareos, y artralgia. Debido

al solapamiento de signos y síntomas, no es posible distinguir en todos los casos entre las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Infecciones: La incidencia global de las infecciones fue 70% en el grupo que recibió Benlysta y 67% en el grupo que recibió placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con Benlysta y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis vírica. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes que recibieron Benlysta o placebo. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,6% de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Benlysta. Algunas infecciones fueron graves o mortales.

Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso fue del 4% en el grupo que recibió Benlysta y del 2% en el grupo que recibió placebo.

Trastornos psiquiátricos: Se produjo insomnio en el 7% del grupo que recibió Benlysta y 5% en el grupo placebo. Se notificaron casos de depresión en 5% y 4% de los grupos que recibieron Benlysta y placebo, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales: Los pacientes obesos [Índice de Masa Corporal (IMC) >30 kg/m²] tratados con Benlysta presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC $\geq 18,5$ a ≤ 30 kg/m²). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia clínica es limitada en relación a la sobredosis con Benlysta. Las reacciones adversas notificadas asociadas 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 con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA26

Mecanismo de acción

Benlysta es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Benlysta bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Benlysta no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, 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.

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

En los pacientes con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 38% y 44% de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 17% y 19% de los pacientes que recibieron placebo.

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

En un estudio a largo plazo de extensión no controlado, se realizó un seguimiento de los cambios en las células B (incluyendo células naïve, células B de memoria y activadas, y células plasmáticas) y en los niveles de IgG en paciente bajo tratamiento intravenoso con belimumab. Después de 7 años y medio de tratamiento (incluyendo el estudio original de 72 semanas), se observó una disminución sustancial y sostenida en varios subgrupos de células B, con una reducción de la mediana entorno al 87% en las células B naïve, del 67% en células B de memoria, del 99% en las células B activadas, y una reducción del 92% en la mediana de las células plasmáticas. Después de 7 años, se observó una reducción de la mediana de los niveles de IgG del 28%, con un 1,6 % de sujetos que experimentaron una disminución de los niveles de IgG por debajo de 400 mg/dL. En el transcurso del estudio, la incidencia de reacciones adversas permaneció por lo general estable o disminuyó.

Inmunogenicidad

El análisis de sensibilidad para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo no específico anti-fármaco (ADA) fue limitado dada la presencia de principio activo en las muestras recogidas. Se desconoce por tanto, la verdadera presencia de anticuerpos neutralizantes y de anticuerpo no específico anti-fármaco. En los dos estudios Fase III, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10

mg/kg y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg fueron positivos a la presencia persistente de anticuerpos anti-belimumab.

En los estudios Fase III, de los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos, 1/10 (10%), 2/27 (7%) y 1/4 (25%) sujetos en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión en el día de dosificación; estas reacciones relacionadas con la perfusión no fueron graves y de intensidad de leve a moderada. En algunos pacientes con ADA se notificaron EAs graves/importantes. Las tasas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos fue comparable a las tasas de pacientes ADA negativos 75/552 (14%), 78/523 (15%), y 83/559 (15%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad

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

Se excluyeron pacientes con nefritis lúpica activa grave y pacientes con lupus del sistema nervioso central (SNC) activo grave.

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

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

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

La variable de eficacia primaria es una variable compuesta (Índice de Respuesta de LES (SRI)) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI y
- no nuevas puntuaciones en los dominios orgánicos British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A ó 2 nuevos BILAG B y
- no empeoramiento (aumento $>0,30$ puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA)

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

Tabla 1: Tasa de respuesta en la semana 52

Respuesta	BLISS-76		BLISS-52		Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Índice de respuesta de LES (SRI)	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferencia observada vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Odds ratio (95% IC) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30;2,59)		1,68 (1,32;2,15)
Componentes del índice de respuesta de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

*junto con el tratamiento estándar/atención médica estándar

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

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

En el análisis obtenido de los datos agrupados, Benlysta demostró mejoría en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala de fatiga-FACIT. La variación promedio en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con Benlysta comparado con placebo (4,70 vs 2,46; $p=0,0006$).

En los subgrupos pre-especificados, los análisis univariante y multivariante de la variable de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observó en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10 , pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad, y pacientes con bajos niveles de complemento.

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

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

Subgrupo	Anti-ADNdc positivos Y bajos niveles de complemento	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52		
Tasa de respuesta SRI en la semana 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en el complemento y anti-ADNdc) en la semana 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		17,3
Aparición de brotes graves durante 52 semanas		
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	29,6	19,0
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		10,6
Tiempo hasta la aparición de brote grave [Hazard ratio (95% IC)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducción de prednisona en $\geq 25\%$ del inicio a $\leq 7,5$ mg/día de la semana 40 a la 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		6,3
FACIT-mejora de la puntuación de la fatiga desde el inicio hasta la semana-52 (mediana)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (diferencia media)		2,21
Estudio BLISS-76 solo	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
Tasa de respuesta SRI en la Semana-76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		12,1

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

Edad y raza

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Benlysta en uno o más grupos de población pediátrica con LES (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

Belimumab se distribuyó a los tejidos con un volumen global de distribución de 5,29 litros.

Biotransformación

Belimumab es una proteína cuya vía de metabolización esperada es la degradación a péptidos de pequeño tamaño y a aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

Eliminación

Las concentraciones de belimumab en suero disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1,75 días y semivida de eliminación de 19,4 días. El aclaramiento sistémico fue de 215 ml/día (rango: 69-622 ml/día).

Poblaciones especiales

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

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

Insuficiencia renal: No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Benlysta. Durante el desarrollo clínico, Benlysta fue estudiado en pacientes con LES e insuficiencia renal (261 sujetos con insuficiencia renal moderada, aclaramiento de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min; 14 sujetos con insuficiencia renal grave, aclaramiento de creatinina ≥ 15 y < 30 ml/min). La reducción en el aclaramiento sistémico, estimado mediante modelo farmacocinético (FC) poblacional, para pacientes en los puntos medios de las categorías de insuficiencia renal en relación con los pacientes con un aclaramiento de creatinina en la mediana de la población FC (79,9 ml/min) fue de 1,4% para insuficiencia renal leve (75 ml/min), 11,7% para moderada (45 ml/min) y 24,0% para grave (22,5 ml/min). Aunque la proteinuria (≥ 2 g/día) incrementó el aclaramiento de belimumab y las disminuciones en el aclaramiento de creatinina

disminuyeron el aclaramiento de belimumab, estos efectos se encuentran dentro del rango de variabilidad esperado. Por tanto, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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

Peso corporal/IMC:

La dosis de belimumab normalizada por peso conduce a una menor exposición en sujetos con bajo peso (IMC <18,5) y a una mayor exposición en sujetos obesos (IMC ≥30). Los cambios dependientes del IMC en la exposición no condujeron a los correspondientes cambios en la eficacia. El incremento en la exposición de sujetos obesos que recibieron 10 mg/kg de belimumab no dio lugar a un incremento global en las tasas de EA o EA graves en comparación con sujetos obesos que recibieron placebo. Sin embargo, en pacientes obesos se observaron mayores tasas de náuseas, vómitos y diarrea. Ninguno de estos eventos gastrointestinales en pacientes obesos fue grave. No se recomienda ajuste de dosis en sujetos de bajo peso u obesos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

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

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

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

Los efectos en la fertilidad de monos machos y hembras se evaluaron mediante estudios toxicológicos a dosis repetidas de 6 meses de duración con belimumab a dosis de hasta, e incluyendo 50 mg/kg. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los órganos reproductivos masculino y femenino en animales sexualmente maduros. Una evaluación informal del ciclo menstrual en hembras, demostró que no se producen cambios en el mismo relacionados con belimumab.

Como belimumab es un anticuerpo monoclonal, no se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad o estudios de fertilidad (masculina o femenina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (E330)
Citrato de sodio (E331)
Sacarosa
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Belimumab no es compatible con glucosa al 5%.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

5 años.

Solución reconstituida

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

Solución reconstituida y diluida para perfusión

La solución de Benlysta diluida con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección, puede conservarse entre 2°C y 8°C o temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C).

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Viales de vidrio Tipo 1 (5 ml), sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconado y una lámina de cierre de aluminio; conteniendo 120 mg de polvo.

Tamaño del estuche: 1 vial

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Viales de vidrio Tipo 1 (20 ml), sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconado y una lámina de cierre de aluminio; conteniendo 400 mg de polvo.

Tamaño del estuche: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución de 120 mg para perfusión

Reconstitución

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

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

Para la reconstitución y dilución, se recomienda utilizar una aguja de calibre 21-25 al perforar el tapón del vial.

El vial monodosis de 120 mg de belimumab se reconstituye con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

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

Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

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

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

Tras la reconstitución, se puede extraer un volumen de 1,5 ml (correspondiente a 120 mg de belimumab) de cada vial.

Dilución

El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección.

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

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de Benlysta necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de Benlysta a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

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

El tiempo total desde la reconstitución de Benlysta hasta completar la perfusión no debe superar 8

horas.

Preparación de la solución de 400 mg para perfusión

Reconstitución

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

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

Para la reconstitución y dilución, se recomienda utilizar una aguja de calibre 21-25 al perforar el tapón del vial.

El vial monodosis de 400 mg de belimumab se reconstituye con 4,8 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

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

Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

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

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

Tras la reconstitución, se puede extraer un volumen de 5 ml (correspondiente a 400 mg de belimumab) de cada vial.

Dilución

El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección.

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

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de Benlysta necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de Benlysta a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

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

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

Forma de administración

Benlysta se administra mediante perfusión durante un periodo de 1 hora.

No se debe administrar 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.

No se han observado incompatibilidades entre Benlysta y las bolsas de polivinilcloruro y poliolefina.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/001
EU/1/11/700/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13 julio 2011
Fecha de la última renovación: 18 febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Large Scale Manufacturing (LSM) Facility
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana No. 90
I-43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>El TAC debe proporcionar el informe de los resultados de 1 año del estudio de seguridad a largo plazo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, basado en un protocolo acordado con el CHMP. El estudio evaluará durante un mínimo de 1 año la incidencia de mortalidad por cualquier causa y los efectos adversos de especial interés en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Estos efectos adversos de especial interés son las infecciones graves (incluyendo las infecciones oportunistas no graves y graves y LMP, neoplasias malignas (incluyendo el cáncer de piel no melanoma), reacciones graves relacionadas con la perfusión y reacciones graves de hipersensibilidad y acontecimientos psiquiátricos graves como trastornos del estado de ánimo, ansiedad y suicidio.</p>	<p>31 de Diciembre 2019</p>
<p>El TAC debe proporcionar también un informe de los resultados de un registro de seguridad a largo plazo controlado donde todos los pacientes son monitorizados durante un mínimo de 5 años, basado en un protocolo acordado con el CHMP. El registro de seguridad evaluará la incidencia de mortalidad por cualquier causa y los efectos adversos de especial interés en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Estos efectos adversos de especial interés son las infecciones graves (incluyendo las infecciones oportunistas y LMP), acontecimientos psiquiátricos graves seleccionados y neoplasias malignas (incluyendo el cáncer de piel no melanoma).</p>	<p>28 de Febrero 2026</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Belimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 120 mg de belimumab (80 mg/ml tras reconstitución)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), sacarosa, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa tras reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Belimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 mg de belimumab (80 mg/ml tras reconstitución)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), sacarosa, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa tras reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/002

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL 120 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Belimumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL 400 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Belimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa tras reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Belimumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Benlysta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Benlysta
3. Cómo se administra Benlysta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Benlysta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Benlysta y para qué se utiliza

Benlysta es un medicamento utilizado para el tratamiento del lupus (lupus eritematoso sistémico, LES) en adultos (a partir de 18 años) cuya enfermedad sigue siendo muy activa a pesar del tratamiento estándar.

El lupus es una enfermedad en la que el sistema inmunitario (el sistema que combate las infecciones) ataca a sus propias células y tejidos, causando inflamación y daño orgánico. Puede afectar a cualquier órgano del cuerpo y se piensa que implica a un tipo de células blancas sanguíneas denominadas células B.

Benlysta contiene belimumab (un anticuerpo monoclonal). Reduce el número de células B en su sangre bloqueando la acción de BLYS, una proteína que ayuda a prolongar la supervivencia de las células B y que se encuentra en niveles elevados en personas con lupus.

Se le administrará Benlysta junto con su tratamiento habitual para el lupus.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Benlysta

No se le debe administrar Benlysta:

- si es **alérgico** a belimumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte con su médico si cree que esto puede sucederle a usted

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Benlysta.

- si actualmente tiene una **infección** crónica o si contrae infecciones a menudo. Su médico decidirá si le pueden administrar Benlysta.
 - si está **planeando vacunarse o le han vacunado recientemente** (en los últimos 30 días). Ciertos tipos de vacunas no deben administrarse justo antes o durante el tratamiento con Benlysta.
 - si el lupus le **afecta a los riñones o al sistema nervioso**;
 - **si tiene VIH** o niveles bajos de inmunoglobulinas;
 - si tiene, o ha tenido, hepatitis B ó C;
 - si le han realizado un trasplante de órgano o un trasplante de médula ósea o de células madre;
 - si ha padecido cáncer.
- Consulte con su médico** si cree que puede tener cualquiera de estos problemas

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), es una infección grave en el cerebro potencialmente mortal. Las posibilidades de padecer LMP pueden aumentar si está siendo tratado con medicamentos que debilitan su sistema inmunológico, incluyendo Benlysta.

Informe a su médico inmediatamente si tiene pérdidas de memoria, problemas para pensar, dificultad para hablar o caminar, pérdida de visión o problemas similares que le hayan durado varios días.

Si experimentó estos síntomas antes de iniciar el tratamiento con Benlysta

Informe a su médico inmediatamente sobre cualquier cambio en estos síntomas.

Uso de Benlysta con otros medicamentos

Informe a su médico si está siendo tratado con ciclofosfamida (un medicamento que afecta a su sistema inmune, utilizado para el tratamiento de algunos cánceres y trastornos autoinmunes) o algún medicamento que afecte a sus células B (utilizados para el tratamiento del cáncer o enfermedades inflamatorias). La combinación de estos medicamentos junto con Benlysta puede hacer que su sistema inmunitario sea menos efectivo. Esto podría aumentar el riesgo de una infección grave.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Entre estos se incluyen otros medicamentos adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Generalmente no se recomienda utilizar Benlysta durante el embarazo

- **Informe a su médico si está embarazada**, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico decidirá si le pueden administrar Benlysta.
- **Si su médico le aconseja evitar el embarazo, use un método anticonceptivo fiable** mientras está siendo tratada con Benlysta y al menos durante 4 meses después de la última dosis.
- **Si se queda embarazada durante el tratamiento con Benlysta**, informe a su médico.

Si está en periodo de lactancia

- **Informe a su médico si está en periodo de lactancia.** Es probable que Benlysta pueda pasar a la leche materna. Su médico le indicará si debe interrumpir el tratamiento con Benlysta mientras está dando el pecho o si debe interrumpir la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce el efecto de Benlysta sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Benlysta contiene un bajo contenido en sodio:

Benlysta contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra Benlysta

Un médico o enfermero le administrará Benlysta mediante un goteo en su vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Su médico decidirá la dosis correcta en función de su peso corporal. La dosis recomendada es 10 mg por cada kilogramo (kg) de peso corporal.

Benlysta se administra el primer día de tratamiento y nuevamente a los 14 y 28 días. Después de esto, Benlysta se administra una vez cada 4 semanas.

Medicamentos administrados antes de una perfusión

Antes de la administración de Benlysta, su médico puede administrarle otros medicamentos que ayudan a reducir cualquier reacción relacionada con la perfusión. Estos pueden incluir un tipo de medicamentos llamados antihistamínicos y otros medicamentos para prevenir que le aumente la temperatura. Se le vigilará estrechamente y si presenta cualquier reacción, ésta será tratada.

Interrupción del tratamiento con Benlysta

Su médico decidirá si es necesario interrumpir la administración de Benlysta.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión

Benlysta puede causar una reacción relacionada con la perfusión o una reacción alérgica (hipersensibilidad). Pueden afectar de 1 a 10 personas de cada 100, y pueden ser ocasionalmente graves, y poner en riesgo la vida del paciente. Es más probable que estas reacciones se produzcan durante el día de la perfusión, o el día después, tras la primera o segunda administración de Benlysta.

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas de una reacción de hipersensibilidad o reacción relacionada con la perfusión consulte a su médico o enfermero inmediatamente o acuda a la sala de urgencias de su hospital más cercano:

- hinchazón de la cara, labios, boca o lengua
- sibilancias, dificultad para respirar o respiración difícil
- erupción cutánea
- erupción papulosa con picor o habones

Tras la administración de Benlysta y generalmente entre 5 y 10 días después de una dosis del medicamento, también pueden aparecer reacciones adversas tardías que incluyen una combinación de síntomas tales como erupción cutánea, vómitos, cansancio, dolor muscular, dolor de cabeza y/o inflamación facial.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, particularmente si experimenta una combinación de estos, informe a su médico o enfermero.

Infecciones

Benlysta puede causar infecciones que pueden ser de diferentes tipos incluyendo infección respiratoria, infección renal, infección de nariz y garganta, infección intestinal, etc. Estas pueden afectar a más de 10 de cada 100 personas, que pueden ser graves, y de forma poco frecuente, pueden causar la muerte.

Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas de una infección:

- fiebre
- tos, problemas respiratorios
- diarrea, vómitos
- escozor al orinar.

Consulte a su médico o enfermero inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 10 de cada 100 personas:

- infecciones bacterianas, como infecciones de pecho o vejiga
- vómitos, diarrea.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 personas:

- temperatura alta o fiebre
- niveles bajos de glóbulos blancos
- infección de nariz, garganta o estómago
- dolor en las manos o pies
- migraña
- insomnio, depresión.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- reacciones alérgicas graves, a veces con hinchazón de la cara o la boca, lo que dificulta la respiración
- hinchazón de la cara, labios y lengua
- erupción cutánea
- erupción papulosa o habones.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si presenta cualquiera de estos síntomas.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Benlysta

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Benlysta

- El principio activo es belimumab.

Cada vial de 5 ml contiene 120 mg de belimumab.

Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de belimumab.

Después de la reconstitución, la solución contiene 80 mg de belimumab por ml.

- Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), sacarosa y polisorbato 80

Aspecto de Benlysta y contenido del envase

Benlysta se presenta como un polvo de color blanco a blanquecino para solución para perfusión, en un vial de vidrio sellado con un tapón de goma de silicona y una lámina de cierre de aluminio.

Contiene 1 vial en cada estuche.

Titular de la autorización de comercialización

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

Responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90
I-43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel:+ 385 1 6051 999

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación – reconstitución, dilución y administración

1) Cómo reconstituir Benlysta

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

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

Para la reconstitución y dilución, se recomienda utilizar una aguja de calibre 21-25 al perforar el tapón del vial.

PRECAUCIÓN: Los viales de 5 ml y 20 ml se reconstituyen con distintos volúmenes de disolvente, ver a continuación:

Vial de 120 mg

El vial monodosis de 120 mg de Benlysta se reconstituye con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

Vial de 400 mg

El vial monodosis de 400 mg de Benlysta se reconstituye con 4,8 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

Cantidad de Benlysta	Tamaño vial	Volumen de disolvente	Concentración final
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

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

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

2) Antes de diluir Benlysta

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

Vial de 120 mg

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

Vial de 400 mg

Tras la reconstitución, extraer un volumen de 5 ml (correspondiente a 400 mg de belimumab) de cada vial de 20 ml.

3) Cómo diluir la solución para perfusión

El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección.

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

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de Benlysta necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de Benlysta a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

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

La solución reconstituida, si no se utiliza inmediatamente, debe protegerse de la luz directa del sol y debe conservarse en nevera entre 2°C y 8°C. Las soluciones diluidas en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o lactato de Ringer solución para inyección deben conservarse entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C).

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

4) Cómo administrar la solución diluida

Benlysta se administra en perfusión durante un periodo de 1 hora.

No se debe administrar Benlysta en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes.

No se han observado incompatibilidades entre Benlysta y las bolsas de polivinilcloruro y poliolefina.
