ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada de 1 ml contiene 200 mg de belimumab.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ, producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada pluma precargada contiene 0,1 mg de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (inyectable)

Solución de incolora a amarillo pálido entre transparente y opalescente, con un pH de 6 y una osmolalidad de 270 – 320 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Benlysta está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes a partir de 5 años de edad 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).

Benlysta está indicado en combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa (ver secciones 4.2 y 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. Se recomienda que la primera inyección subcutánea de Benlysta se administre bajo la supervisión de un profesional sanitario en un entorno suficientemente cualificado para el manejo de reacciones de hipersensibilidad, si fuera necesario. El profesional sanitario debe proporcionar una formación adecuada en técnica subcutánea y en el conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Una vez que el profesional sanitario lo determine, el paciente o cuidador podrán administrar Benlysta ellos mismos.

Para pacientes menores de 10 años, Benlysta en pluma precargada debe ser administrado por un profesional sanitario o un cuidador cualificado.

Posología

LES

El estado del paciente se debería evaluar de forma continua. La interrupción del tratamiento con Benlysta se debe valorar si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

Adultos
La dosis recomendada es de 200 mg una vez por semana, administrados de forma subcutánea. La dosificación no está basada en el peso (ver sección 5.2).

Niños y adolescentes (de 5 años a menos de 18 años de edad)
La dosis subcutánea recomendada se basa en el peso (ver secciones 5.1 y 5.2).

Peso corporal	Dosis recomendada
≥ 50 kg	200 mg una vez por semana
30 a < 50 kg	200 mg cada 10 días
15 a < 30 kg	200 mg cada 2 semanas

Nefritis lúpica

Adultos
En pacientes que inician el tratamiento con Benlysta para la nefritis lúpica activa, la pauta posológica recomendada es una dosis de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) una vez por semana durante 4 semanas, y 200 mg una vez por semana a partir de entonces. En pacientes que continúan el tratamiento con Benlysta para la nefritis lúpica activa, se recomienda mantener la dosis de 200 mg una vez a la semana. Benlysta se debe usar en combinación con corticosteroides y micofenolato o ciclofosfamida para la terapia de inducción, o micofenolato o azatioprina para el mantenimiento. El estado del paciente se debe evaluar continuamente.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se recomienda administrarla lo antes posible. A partir de entonces, los pacientes pueden reanudar la dosis en su día de administración habitual o comenzar un nuevo calendario desde el día en el que se administró la dosis olvidada.

Cambio del día programado de dosificación

Si los pacientes desean cambiar su día programado de dosificación, se puede administrar una nueva dosis en el nuevo día elegido de la semana. A partir de entonces, el paciente puede continuar con el nuevo calendario a partir de ese día, incluso si el intervalo de dosificación puede ser temporalmente inferior a lo habitual.

Transición de la administración intravenosa a la administración subcutánea

LES
Si un paciente con LES va a cambiar de la administración intravenosa de Benlysta a la administración subcutánea, la primera inyección subcutánea se debe administrar entre 1 y 4 semanas después de la última dosis intravenosa (ver sección 5.2).

Nefritis lúpica
Si un paciente con nefritis lúpica va a cambiar de la administración intravenosa de Benlysta a la administración subcutánea, se recomienda que la primera dosis de 200 mg de la inyección subcutánea se administre entre 1 y 2 semanas después de la última dosis intravenosa. Esta transición puede hacerse en cualquier momento después de completar las 2 primeras dosis intravenosas (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos en pacientes ≥ 65 años de edad son limitados (ver sección 5.1). Benlysta se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada. 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

LES
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de Benlysta en niños menores de 5 años de edad o con un peso inferior a 15 kg. No se dispone de datos.

Nefritis lúpica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de Benlysta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

La pluma precargada solamente se debe utilizar para inyección subcutánea. Los lugares recomendados para la inyección son el abdomen o el muslo. Cuando la inyección se pone en la misma zona del cuerpo, se debe aconsejar al paciente que use un lugar de inyección diferente para cada inyección. Las inyecciones no deben ponerse en zonas donde la piel esté sensible, contusionada, roja o dura. Cuando se administra una dosis de 400 mg en la misma zona, se recomienda que las dos inyecciones individuales de 200 mg se administren con, al menos, 5 cm (2 pulgadas, aproximadamente) de distancia.

Las instrucciones detalladas de uso para la administración subcutánea de Benlysta mediante pluma precargada se proporcionan al final del prospecto (ver instrucciones de uso paso a paso).

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

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su uso en:

- lupus del sistema nervioso central activo grave

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

Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre las células B

Los datos disponibles no respaldan la administración concomitante de rituximab con Benlysta en pacientes con LES (ver sección 5.1). Es necesario tener precaución cuando Benlysta se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre las células B.

Hipersensibilidad

La administración subcutánea o intravenosa de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración de Benlysta se debe interrumpir y administrar un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2). El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las dos primeras dosis; sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo en cada administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativas pueden tener un mayor riesgo. También se ha observado la recurrencia de reacciones clínicamente significativas tras el tratamiento inicial apropiado de los síntomas (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la administración, o varios días 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. El prospecto debe estar a disposición del paciente. También se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda, con síntomas entre los que se incluyen, erupción cutánea, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

En los estudios clínicos intravenosos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Consulte la Ficha Técnica de Benlysta en polvo para concentrado para solución para perfusión (ver sección 4.4).

Infecciones

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones en adultos y niños con lupus, incluyendo infecciones oportunistas, y los niños más pequeños podrían tener un mayor riesgo. En estudios clínicos controlados, la incidencia de infecciones graves fue similar en los grupos de Benlysta y placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (p. ej., neumonía y sepsis) con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo (ver sección 4.8). Se debe considerar la vacunación neumocócica antes de iniciar el tratamiento con Benlysta. No se debe iniciar el tratamiento con Benlysta en pacientes con infecciones activas graves (incluyendo infecciones crónicas graves). Los médicos deben tener precaución y evaluar cuidadosamente si se espera que los beneficios superen a los riesgos cuando consideren el uso de Benlysta en pacientes con antecedentes de infección recurrente. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que contacten con su profesional sanitario si desarrollan síntomas de una infección. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentren en tratamiento con Benlysta deben ser estrechamente monitorizados y se debe considerar cuidadosamente la interrupción del tratamiento inmunosupresor incluyendo Benlysta hasta que la infección se resuelva. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Depresión e ideación suicida

En estudios controlados por vía intravenosa y subcutánea, se han notificado trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidios) de manera más frecuente en pacientes que recibían Benlysta (ver sección 4.8). Los médicos deben valorar el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y su estado psiquiátrico actual antes de iniciar el tratamiento con Benlysta y continuar la monitorización de los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben advertir a los pacientes (y a los cuidadores cuando corresponda) que contacten con un profesional sanitario sobre nuevos síntomas psiquiátricos o el empeoramiento de los mismos. Para los pacientes que desarrollen dichos síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, relacionados con el tratamiento con Benlysta. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de SSJ y NET y se les debe monitorizar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente la administración de Benlysta y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de Benlysta, no se debe restaurar el tratamiento con Benlysta en este paciente en ningún momento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con 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 detectar la aparición de cualquiera de estos nuevos signos o síntomas o un empeoramiento de los mismos y, si estos aparecen, se debe considerar, según esté clínicamente indicado, la derivación del paciente a un neurólogo y medidas diagnósticas adecuadas para la LMP. Si se sospecha LMP se debe suspender el tratamiento inmunosupresor, incluido Benlysta, hasta que la LMP quede descartada. Si se confirma LMP, se debe interrumpir el tratamiento inmunosupresor, incluido Benlysta.

Inmunización

No se deben administrar 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.

Debido a su 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 a 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 Benlysta, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se recomienda precaución cuando se considera el tratamiento con Benlysta en

pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se considere continuar 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 uterino o cérvix, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

Contenido en polisorbato 80

Este medicamento contiene polisorbato 80 (ver sección 2), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. La formación de algunas enzimas CYP450 se suprime por un aumento de los niveles de ciertas citoquinas durante la inflamación crónica. Se desconoce si belimumab pudiera ser un modulador indirecto de estas citoquinas. No se puede descartar un riesgo de reducción indirecta de la actividad del CYP por belimumab. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con belimumab, se debe considerar una monitorización de los pacientes tratados con sustratos de CYP con un estrecho índice terapéutico, donde la dosis se ajuste individualmente (por ejemplo, con warfarina).

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 después de finalizar el último tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de Benlysta en mujeres embarazadas. 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 potencial beneficio 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 los monos hembras a las que se les administró 150 mg/kg de peso cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se recomienda tomar una decisión sobre si es mejor interrumpir la lactancia o 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. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en los estudios con 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. Dada la farmacología de belimumab no es de esperar que se observen efectos perjudiciales en estas actividades.

Se recomienda tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Benlysta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran el uso del juicio, habilidades motoras o cognitivas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de belimumab en pacientes con LES se ha evaluado en tres estudios preautorización de administración por vía intravenosa controlados con placebo y un estudio regional, realizado posteriormente, de administración intravenosa controlado con placebo, un estudio de administración subcutánea controlado con placebo y dos estudios poscomercialización de administración intravenosa controlados con placebo. La seguridad en pacientes con nefritis lúpica activa se ha evaluado en un estudio controlado con placebo y administración por vía intravenosa.

Los resultados descritos en la tabla inferior reflejan la exposición a Benlysta administrado por vía intravenosa en 674 pacientes con LES de los tres estudios clínicos preautorización y en 470 pacientes del estudio regional posterior controlado con placebo (10 mg/kg de peso durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28 y posteriormente cada 28 días hasta 52 semanas) y 556 pacientes con LES expuestos a Benlysta administrado por vía subcutánea (200 mg una vez a la semana hasta las 52 semanas). En algunos pacientes con LES, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la semana 52. Los resultados reflejan datos adicionales de exposición a Benlysta administrado por vía intravenosa en 224 pacientes con nefritis lúpica activa (10 mg/kg de peso hasta 104 semanas). También están incluidos los datos procedentes de notificaciones poscomercialización.

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 84 % de los pacientes tratados con Benlysta y en el 87 % de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. La reacción adversa notificada más frecuentemente (≥ 5 % de los pacientes con LES tratados con Benlysta junto con el tratamiento estándar y en una tasa ≥ 1 % mayor que placebo) fue nasofaringitis. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7 % para los pacientes tratados con Benlysta y del 8 % para pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (> 5 % de los pacientes con nefritis lúpica activa tratados con Benlysta junto con el tratamiento estándar) fueron infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y herpes zóster. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 12,9 % para los pacientes tratados con Benlysta y del 12,9 % para pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas cutáneas graves: se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) relacionados con el tratamiento con Benlysta (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en base a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1 000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10 000 a < 1/1 000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia dada es la más alta observada con cualquiera de las formulaciones.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones[1]	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario
	Frecuentes	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad[2]
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión
	Poco frecuentes	Comportamiento suicida, ideación suicida
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Migraña
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Reacción local en el lugar de inyección[3], urticaria, erupción cutánea
	Poco frecuentes	Angioedema
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección[2], pirexia

[1] Para mayor información, ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" y sección 4.4 "Infecciones".

[2] 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 cutáneas, prurito y disnea. Las 'reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o la inyección' 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 sistémicas relacionadas con la perfusión o la inyección.

[3] Solamente aplica a la formulación subcutánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos presentados a continuación se agrupan a partir de los tres estudios clínicos preautorización de administración por vía intravenosa (sólo la dosis intravenosa de 10 mg/kg de peso) y el estudio clínico subcutáneo. Las "infecciones" y los "trastornos psiquiátricos" también incluyen datos de un estudio poscomercialización.

Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección y reacciones de hipersensibilidad: Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la administración, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda se pueden producir también varios días después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración intravenosa ocurridas durante los 3 días posteriores a la perfusión fue del 12 % en el grupo que recibió Benlysta y del 10 % en el grupo que recibió placebo, de los que el 1,2 % y 0,3 %, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento.

La incidencia de reacciones sistémicas posinyección y de reacciones de hipersensibilidad que se produjeron en los 3 días siguientes a la administración subcutánea fue del 7 % en el grupo que recibió Benlysta y del 9 % en el grupo que recibió placebo. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con Benlysta administrado por vía subcutánea y que requirieron interrupción permanente del tratamiento en el 0,2 % de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo.

Infecciones: La incidencia global de las infecciones en los estudios de LES con administración intravenosa y subcutánea previos al registro fue del 63 % en ambos grupos que recibieron Benlysta o 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 infecciones virales del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones bacterianas del tracto urinario. Las infecciones graves se produjeron en el 5 % de los pacientes en ambos grupos que recibieron Benlysta o placebo. Las infecciones oportunistas graves representaron el 0,4 % y el 0 %, respectivamente; las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,7 % de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 1,5 % de los pacientes que recibieron placebo. Algunas infecciones fueron graves o mortales.

Para obtener información sobre las infecciones observadas en pacientes pediátricos con LES, ver la sección de Población pediátrica a continuación.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estaban recibiendo un tratamiento estándar de base (ver sección 5.1) y la incidencia global de infecciones fue del 82 % en los pacientes que recibieron Benlysta frente al 76 % en los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13,8% de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 17,0 % de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0,9 % (2/224) de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 0,9 % (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio de seguridad en LES poscomercialización, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración (BEL115467), que evaluó la mortalidad y los acontecimientos adversos específicos en adultos, se produjeron infecciones graves en el 3,7 % de los pacientes que recibieron Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa) frente al 4,1 % de los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (por ejemplo, neumonía y sepsis) en el 0,45 % (9/2002) de los pacientes que fueron tratados con Benlysta frente al 0,15 % (3/2001) de los pacientes que recibieron placebo, mientras que la incidencia de mortalidad debida a cualquier causa fue del 0,50 % (10/2002) frente al 0,40 % (8/2001), respectivamente. La mayoría de las infecciones mortales se observaron durante las primeras 20 semanas de tratamiento con Benlysta.

Trastornos psiquiátricos: En ensayos clínicos de LES preautorización por vía intravenosa se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,2 % (8/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg de peso y en el 0,4 % (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,6 % (4/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg de peso y en el 0,3 % (2/675) de los pacientes que recibían placebo. Hubo dos suicidios en los pacientes tratados con Benlysta (incluyendo uno que recibía Benlysta 1 mg/kg de peso).

En un estudio de LES poscomercialización, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,0 % (20/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en el 0,3 % (6/2001) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,3 % (7/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en <0,1 % (1/2001) de los pacientes que recibían placebo. La incidencia global de ideación o comportamiento suicida grave o autolesión sin intento de suicidio fue del 0,7 % (15/2002) en pacientes que recibían Benlysta y del 0,2 % (5/2001) en el grupo que recibía placebo. En ningún grupo se notificaron suicidios.

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

En el ensayo clínico de LES con administración subcutánea, en el que se excluyeron pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 0,2 % (1/556) de los pacientes que recibían Benlysta y no se notificó ninguno en los pacientes que recibían placebo. En ningún grupo se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con depresión o suicidios.

Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso en pacientes con LES fue del 3 % en el grupo que recibió Benlysta y del 2 % en el grupo que recibió placebo.

Reacciones en el lugar de la inyección: En el estudio de LES subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el lugar de inyección fue de 6,1 % (34/556) y 2,5 % (7/280) para los pacientes que recibieron Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el lugar de la inyección (generalmente dolor, eritema, hematoma, prurito y endurecimiento) tuvieron una gravedad de leve a moderada. La mayoría no requirió la interrupción del fármaco.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en un estudio subcutáneo y en un estudio intravenoso.

En un estudio abierto de 52 semanas en el que 25 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con LES recibieron Benlysta por vía subcutánea con una exposición comparable a la de adultos (200 mg en un intervalo de dosificación establecido basado en el peso corporal, con sus tratamientos concomitantes), el perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron Benlysta por vía subcutánea fue consistente con el perfil de seguridad conocido para belimumab.

En un estudio controlado con placebo de 52 semanas en el que 53 pacientes (de 6 a 17 años de edad) con LES recibieron Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa en los Días 0, 14, 28 y posteriormente cada 28 días, con sus tratamientos concomitantes), no se observaron nuevas señales de seguridad en la población pediátrica a partir de 12 años de edad (n = 43). Los datos de seguridad en niños menores de 12 años de edad (n = 10) son limitados.

Infecciones
Grupo de 5 a 11 años: se notificaron infecciones en 8/10 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 3/3 pacientes que recibieron placebo, y se notificaron infecciones graves en 1/10 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 2/3 pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.4).

Grupo de 12 a 17 años: se notificaron infecciones en 22/43 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 25/37 pacientes que recibieron placebo, y se notificaron infecciones graves en 3/43 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 3/37 pacientes que recibieron placebo. En la fase de extensión abierta hubo una infección mortal en un paciente en tratamiento con Benlysta por vía intravenosa.

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 en relación con la sobredosis con Benlysta es limitada. 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 de peso en humanos por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1, 4 o 10 mg/kg de peso.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser cuidadosamente observados y tratados con los cuidados necesarios, según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG04

Mecanismo de acción

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Belimumab no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, belimumab 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

La mediana de los niveles de IgG en la Semana 52 se redujo en un 11 % en pacientes con LES que recibieron Benlysta en comparación con un aumento del 0,7 % en los pacientes que recibieron placebo.

En pacientes con anticuerpos anti-ADNdc al inicio, se redujo un 56 % la mediana de los niveles de anticuerpos anti-ADNdc en la Semana 52 en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con el 41 % en los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc al inicio, en la Semana 52, el 18 % de los pacientes tratados con Benlysta se habían convertido en anti-ADNdc negativo en comparación con el 15 % de los pacientes que recibieron placebo.

En los pacientes con LES con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 42 % y 53 % respectivamente de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 21 % y 20 % respectivamente de los pacientes que recibieron placebo.

Benlysta redujo significativamente las células B circulantes globales, transicionales, naïve y células B LES, así como las células plasmáticas en la Semana 52. Las reducciones en las células B naïve y transicionales, así como en el subconjunto de células B LES se observaron ya a las 8 semanas. Las células B de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales en la Semana 52.

En un estudio de extensión de LES no controlado se evaluó la respuesta sobre las células B e IgG durante el tratamiento a largo plazo con Benlysta intravenoso. 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 en torno 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.

En pacientes con nefritis lúpica activa que fueron tratados con Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa) o con placebo, hubo un incremento en los niveles séricos de IgG asociado con una disminución en la proteinuria. Respecto al placebo, se observaron menores incrementos en los niveles séricos de IgG en el grupo tratado con Benlysta, tal y como se esperaba en base al mecanismo de acción conocido de belimumab. En la Semana 104, la mediana del aumento porcentual del nivel de IgG respecto al valor basal fue del 17 % para Benlysta y del 37 % para placebo. La reducción en los niveles de autoanticuerpos, recuento del total de células B circulantes y subpoblaciones de células B, y el aumento del nivel de complemento observados, fueron consistentes con los estudios previos de LES.

En un estudio intravenoso en pacientes pediátricos con LES (de 6 a 17 años de edad) y en un estudio subcutáneo en pacientes pediátricos con LES (de 10 a 17 años de edad), la respuesta farmacodinámica fue consistente con los datos en adultos.

Inmunogenicidad

En el estudio por vía subcutánea en el que se analizaron muestras de suero de más de 550 pacientes adultos con LES, no se detectaron anticuerpos antibelimumab durante o después del tratamiento con belimumab 200 mg por vía subcutánea. En el estudio de nefritis lúpica en el que 224 pacientes adultos recibieron Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa, no se detectaron anticuerpos antibelimumab.

En un estudio intravenoso en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad (n = 53) con LES y un estudio subcutáneo en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad (n = 25) con LES, ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos antibelimumab.

Eficacia clínica y seguridad

LES

Inyección subcutánea
La eficacia de Benlysta administrado por vía subcutánea se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de Fase III (HGS1006-C1115; BEL112341) en 836 pacientes adultos con un 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 del Lupus Eritematoso Sistémico) ≥ 8 y anticuerpos antinucleares positivos (ANA o anti-ADNdc) (títulos de ANA ≥ 1:80 y/o anti-ADNdc positivos [≥ 30 unidades/ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de

tratamiento estable para el LES (tratamiento estándar) que consistía en cualquiera de los siguientes (solo o en combinación): corticosteroides, antimaláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Se excluyeron pacientes con lupus del sistema nervioso central (SNC) activo grave y pacientes con nefritis lúpica activa grave.

Este estudio se realizó en Estados Unidos, América del Sur, Europa y Asia. La mediana de edad de los pacientes fue de 37 años (rango: de 18 a 77 años), y la mayoría (94 %) eran mujeres. El tratamiento de base incluía corticosteroides (86 %; el 60 % con >7,5 mg/día de prednisona equivalente), inmunosupresores (46 %) y antimaláricos (69 %). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir belimumab 200 mg o placebo por vía subcutánea una vez por semana durante 52 semanas.

Al inicio del estudio, el 62,2 % de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 10)**,** 88 % de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 78 % musculoesquelética, 8 % hematológica, 12 % renal y 8 % vascular.

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 o 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 LES, sin empeoramiento en cualquier sistema de órganos o en la condición global del paciente.

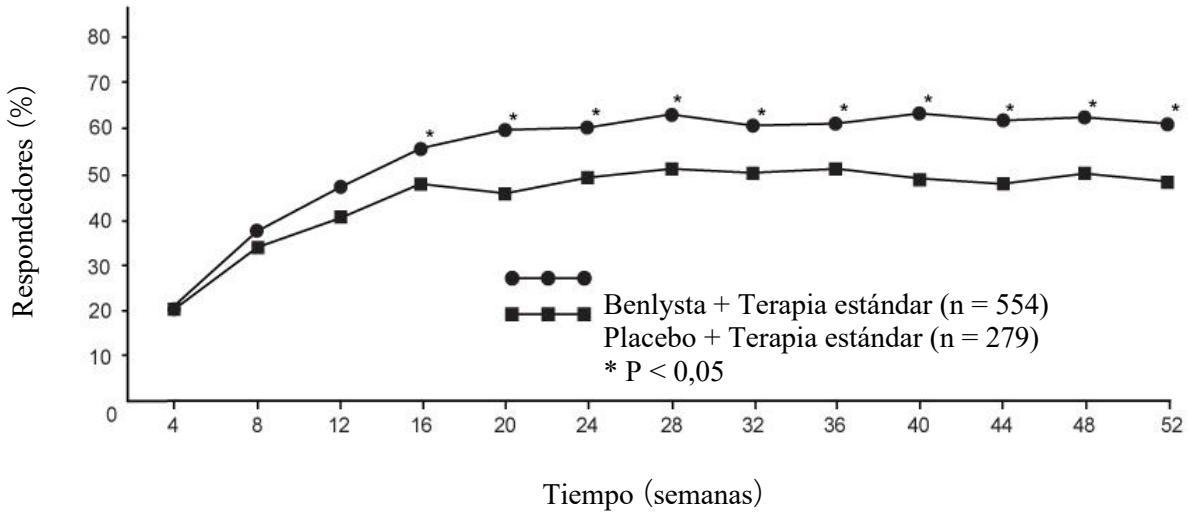
Tabla 1. Tasa de respuesta en la Semana 52

Respuesta[1]	**Placebo[2]** **(n = 279)**	**Benlysta[2]** **200 mg semanalmente** **(n = 554)**
Índice de respuesta de LES (SRI)	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Diferencia observada vs. placebo		12,98 %
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componentes del índice de respuesta de LES (SRI)		
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

[1] Los análisis excluyeron a cualquier sujeto al que le faltara una evaluación inicial para cualquiera de los componentes (1 para placebo; 2 para Benlysta).
[2] Todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar.

Las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron evidentes en la Semana 16 y sostenidos hasta la Semana 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporción de respondedores al SRI por visita



Los brotes en el LES se definieron según el Índice modificado de Brotes de LES del SELENA-SLEDAI. El riesgo de aparición del primer brote se redujo en un 22 % durante las 52 semanas de observación en el grupo que recibió Benlysta en comparación con el grupo que recibió placebo (cociente de riesgos instantáneos: hazard ratio = 0,78; p = 0,0061). La mediana del tiempo hasta la aparición del primer brote entre los pacientes que presentaron un brote se retrasó en los pacientes que recibían Benlysta comparado con los pacientes que recibían placebo (190 días frente a 141 días). Se observaron brotes graves en el 10,6 % de pacientes del grupo que recibió Benlysta frente al 18,2 % de pacientes del grupo que recibió placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -7,6 %). El riesgo de aparición de brotes graves se redujo en un 49 % durante las 52 semanas de observación en el grupo que recibió Benlysta en comparación con el grupo que recibió placebo (hazard ratio = 0,51; p = 0,0004). La mediana del tiempo hasta el primer brote grave entre los pacientes que presentaron un brote grave se retrasó en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con el placebo (171 días frente a 118 días).

El porcentaje de pacientes que recibían una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona (o equivalente) al inicio, cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos en un 25 % desde el inicio hasta una dosis equivalente a prednisona ≤ 7,5 mg/día durante las Semanas 40 a 52 fue de 18,2 % en el grupo que recibió Benlysta y 11,9 % en el grupo que recibió placebo (p = 0,0732).

Benlysta demostró mejoría en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala FACIT de fatiga. El cambio medio ajustado en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con Benlysta comparado con placebo (4,4 vs. 2,7; p = 0,0130).

El análisis de subgrupos de la variable de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observaba en los pacientes con mayor actividad de la enfermedad al inicio, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10 o pacientes que necesitaron corticosteroides para controlar su enfermedad o pacientes con niveles bajos de complemento.

En un grupo adicional, serológicamente activo previamente identificado, aquellos pacientes con complemento bajo y anti-ADNdc positivo al inicio del estudio, también demostraron una mayor respuesta relativa; ver Tabla 2 para los resultados de este ejemplo de grupo de mayor actividad de la enfermedad.

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

Subgrupo	Anti-ADNdc positivos Y niveles bajos de complemento	
	Placebo	Benlysta 200 mg semanalmente
	(n = 108)	(n = 246)
Tasa de respuesta SRI en la Semana 52[1] (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		17,41
Aparición de brotes graves durante 52 semanas:	(n = 108)	(n = 248)
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	31,5	14,1
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		17,4
Tiempo hasta la aparición de brote grave [Hazard ratio (IC 95 %)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
	(n = 70)	(n = 164)
Reducción de prednisona en ≥ 25 % desde el inicio a ≤ 7,5 mg/día durante las semanas 24 a la 52[2] (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		9,3
	(n = 108)	(n = 248)
Mejora de la puntuación en la escala FACIT de Fatiga desde el inicio hasta la Semana 52 (media):	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (mediana de la diferencia)		2,1

[1] El análisis de la tasa de respuesta SRI en la Semana 52 excluyó a cualquier sujeto al que le faltara una evaluación inicial (2 para Benlysta).
[2] Entre los pacientes con dosis inicial de prednisona > 7,5 mg/día.

La eficacia y seguridad de Benlysta en combinación con un ciclo único de rituximab ha sido evaluado en un estudio Fase III de 104 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que incluyeron 292 pacientes (BLISS-BELIEVE). La variable primaria fue la proporción de sujetos con un estado de control de la enfermedad definido con una puntuación SLEDAI-2K ≤ 2, logrado sin inmunosupresores y con corticosteroides a una dosis equivalente de prednisona ≤ 5 mg/día en la Semana 52. Esto se consiguió en el 19,4 % (n = 28/144) de los pacientes tratados con Benlysta en combinación con rituximab y en el 16,7 % (n = 12/72) de los pacientes tratados con Benlysta en combinación con placebo (odds ratio 1,27; IC 95 %: 0,60; 2,71; p = 0,5342). Se observó una mayor frecuencia de acontecimientos adversos (91,7 % frente a 87,5 %), acontecimientos adversos graves (22,2 % frente a 13,9 %) e infecciones graves (9,0 % frente a 2,8 %) en pacientes tratados con Benlysta en combinación con rituximab en comparación con Benlysta en combinación con placebo.

Nefritis lúpica

Inyección subcutánea
La eficacia y seguridad de Benlysta 200 mg administrado por vía subcutánea a pacientes con nefritis lúpica activa se basa en los datos de la administración de Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa y en la modelización y simulación farmacocinéticas (ver sección 5.2).

En el estudio de LES de administración subcutánea descrito anteriormente, se excluyeron a los pacientes que tenían nefritis lúpica activa grave. Sin embargo, el 12 % de los pacientes presentaban afectación del dominio orgánico renal al inicio (evaluados en la escala SELENA-SLEDAI). Se ha llevado a cabo el siguiente estudio en nefritis lúpica activa.

Perfusión intravenosa
La eficacia y seguridad de Benlysta 10 mg/kg de peso administrado por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28 y, posteriormente, cada 28 días, se ha evaluado en un estudio fase III (BEL114054) de 104 semanas, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, en 448 pacientes con nefritis lúpica activa. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), nefritis lúpica de clase III, IV y/o V demostrada por biopsia y enfermedad renal activa basal que requería tratamiento estándar. El tratamiento estándar incluía corticosteroides, de 0 a 3 administraciones de metilprednisolona (de 500 a 1 000 mg en cada administración), seguido de prednisona oral en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día con una dosis diaria total de ≤ 60 mg/día con el objetivo de reducción hasta ≤ 10 mg/día en la Semana 24 con:
- micofenolato de mofetilo oral de 1 a 3 g/día o micofenolato sódico oral de 720 a 2 160 mg/día para inducción y mantenimiento, o
- ciclofosfamida 500 mg intravenoso cada 2 semanas para 6 perfusiones para inducción, seguido de azatioprina oral hasta una dosis de 2 mg/kg/día para mantenimiento.

Este estudio se llevó a cabo en Asia, América del Norte, América del Sur y Europa. La mediana de edad de los pacientes fue de 31 años (rango: de 18 a 77 años); la mayoría (88 %) eran mujeres.

La variable primaria de eficacia fue la Respuesta Principal de Eficacia Renal (PERR, por sus siglas en inglés) en la Semana 104, que se define como la respuesta en la Semana 100 confirmada por una evaluación repetida en la Semana 104 de los siguientes parámetros: cociente proteínas/creatinina urinaria (PPCu) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) y tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 20% desde el valor anterior al brote.

Las principales variables secundarias incluyeron:
- La Respuesta Renal Completa (RRC) definida como la respuesta en la Semana 100 confirmada por una evaluación repetida en la Semana 104 de los siguientes parámetros: PPCu < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) y TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 10 % desde el valor anterior al brote.
- La PERR en la Semana 52.
- El tiempo transcurrido hasta un evento renal o la muerte (se define evento renal como el primer evento de enfermedad renal en estadio terminal, duplicación de la creatinina sérica, empeoramiento renal [un incremento de la proteinuria y/o deterioro de la función renal] o recibir tratamiento prohibido de rescate para la patología renal).

Para considerar a un paciente respondedor a las variables PERR y RRC, la dosis de tratamiento con glucocorticoides se debía reducir a ≤ 10 mg/día a partir de la Semana 24. Para estas variables, los pacientes que interrumpieron el tratamiento de forma temprana, que recibieron medicación no permitida o que abandonaron el estudio de forma temprana fueron considerados no respondedores.

La proporción de pacientes que alcanzaron la PERR en la Semana 104 fue significativamente superior en los pacientes que recibieron Benlysta comparado con aquellos que recibieron placebo. Las principales variables secundarias también mostraron una mejora significativa con Benlysta en comparación con el grupo placebo (Tabla 3).

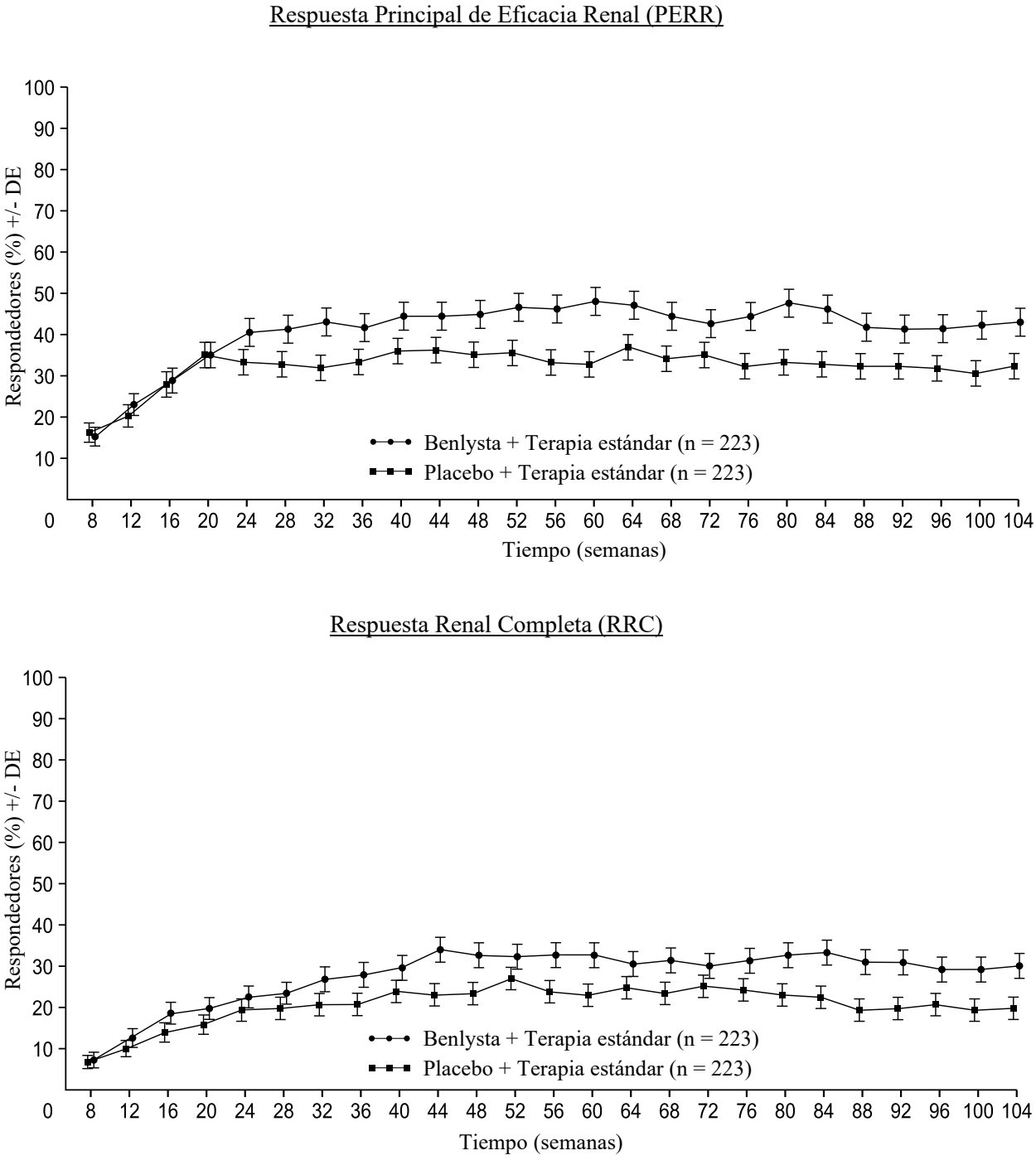
Tabla 3. Resultados de eficacia en pacientes adultos con nefritis lúpica

Variable de eficacia	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Diferencia observada vs. placebo	Odds ratio/Hazard ratio vs. placebo (IC 95 %)	Valor-p
PERR en la Semana 104[1] Respondedores	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componentes de la PERR					
Cociente proteínas/creatinina urinaria ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 20 % desde el valor anterior al brote	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Sin fallo terapéutico[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC en la Semana 104[1] Respondedores	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componentes de la RRC					
Cociente proteínas/creatinina urinaria < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 10 % desde el valor anterior al brote	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Sin fallo terapéutico[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR en la Semana 52[1] Respondedores	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tiempo transcurrido hasta evento renal o la muerte[1] Porcentaje de pacientes con evento[2] Tiempo hasta evento renal [Hazard ratio (IC 95 %)]	28,3 %	15,7 %	- -	 HR 0,51 (0,34; 0,77)	 0,0014

[1] PERR en la Semana 104 fue la variable de eficacia principal; RRC en la Semana 104, PERR en la Semana 52 y el tiempo transcurrido hasta un evento renal o la muerte se incluyeron en los análisis de jerarquía estadística preespecificados.
[2] Al excluir las muertes del análisis (1 para Benlysta; 2 para el placebo), el porcentaje de pacientes con un evento renal fue del 15,2 % para Benlysta comparado con el 27,4 % para el placebo (HR 0,51; IC 95 %: 0,34; 0,78).
[3] Fallo terapéutico: pacientes que tomaron medicación no permitida según el protocolo.

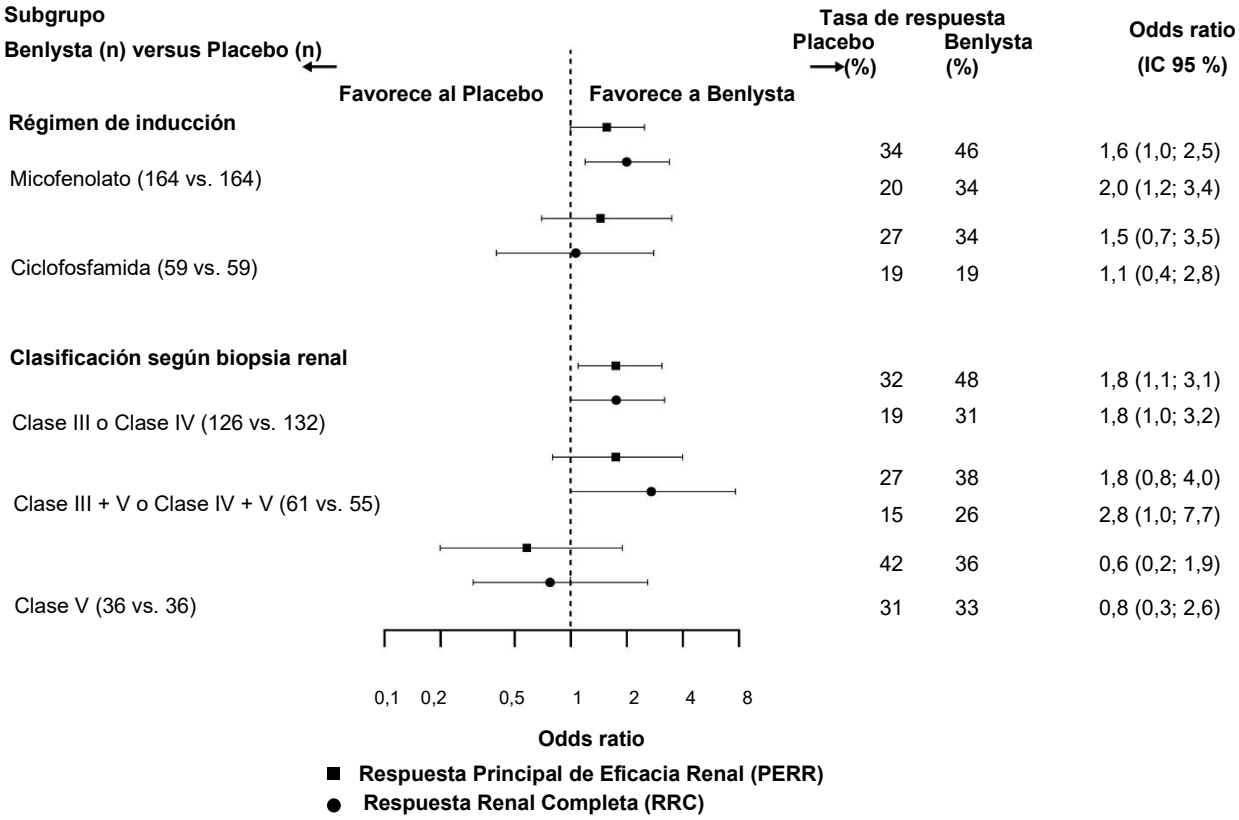
Un porcentaje numéricamente superior de los pacientes que recibieron Benlysta fueron respondedores según PERR a partir de la Semana 24 en comparación con el placebo, y esta diferencia entre los grupos de tratamiento se mantuvo hasta la Semana 104. A partir de la Semana 12, un porcentaje numéricamente superior de pacientes que recibieron Benlysta alcanzaron una RRC en comparación con placebo, y la diferencia numérica se mantuvo hasta la Semana 104 (figura 2).

Figura 2. Tasas de respuesta en adultos con nefritis lúpica por visita



En los análisis descriptivos de subgrupos, se evaluaron las principales variables de eficacia (PERR, RRC) según el régimen de inducción utilizado (micofenolato o ciclofosfamida) y la clase de nefritis lúpica según biopsia (Clase III o IV, Clase III + V o Clase IV + V o Clase V) (Figura 3).

Figura 3. Odds ratio de PERR y RRC en la Semana 104 en todos los subgrupos



<u>*Edad y raza*</u>

Edad
No se observaron diferencias en la eficacia o seguridad en pacientes con LES ≥ 65 años de edad que recibieron Benlysta por vía intravenosa o subcutánea en comparación con la población general en los estudios controlados con placebo. Sin embargo, el número de pacientes ≥ 65 años de edad (62 pacientes para la eficacia y 219 para la seguridad) no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Pacientes de raza negra
Se reclutaron muy pocos pacientes de raza negra en los estudios controlados con placebo con Benlysta subcutáneo como para establecer conclusiones significativas sobre los efectos de la raza en los resultados clínicos.

La seguridad y la eficacia de Benlysta administrado por vía intravenosa han sido estudiadas en pacientes de raza negra. Los datos actualmente disponibles están descritos en la ficha técnica de Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

<u>Población pediátrica</u>

<u>*LES*</u>

Inyección subcutánea
La seguridad y eficacia de Benlysta administrado por vía subcutánea a pacientes pediátricos de 5 a < 18 años de edad con LES activo están respaldadas por un modelo farmacocinético poblacional y una simulación que integran datos de un estudio farmacocinético abierto de 25 pacientes pediátricos con LES activo a quienes se les administró Benlysta por vía subcutánea (200908), y un estudio de pacientes

pediátricos con LES activo a quienes se les administró Benlysta por vía intravenosa (PLUTO) descrito a continuación (ver sección 5.2).

Perfusión intravenosa
La seguridad y eficacia de Benlysta fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas (PLUTO) en 93 pacientes pediátricos con un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR. Los pacientes tenían LES activo, definido con una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 6 y autoanticuerpos positivos en el screening, tal y como se describió en los ensayos en adultos. Los pacientes estaban en un régimen de tratamiento para el LES estable (tratamiento estándar) y tenían criterios de inclusión similares a los de los estudios en adultos. Se excluyeron del estudio los pacientes que tenían nefritis lúpica activa grave, lupus del SNC activo grave, inmunodeficiencia primaria, deficiencia de IgA o infecciones agudas o crónicas que requirieran tratamiento. El estudio se llevó a cabo en los EE.UU., Sudamérica, Europa y Asia. La mediana de edad de los pacientes fue de 15 años (rango de 6 a 17 años). En el grupo de 5 a 11 años (n = 13), el rango de la puntuación SELENA-SLEDAI osciló entre 4 y 13, y en el grupo de 12 a 17 años (n = 79) la puntuación SELENA-SLEDAI osciló entre 4 y 20. La mayoría de los pacientes (94,6 %) eran de sexo femenino. El estudio no tenía suficiente potencia para realizar comparaciones estadísticas y todos los datos son descriptivos.

La variable primaria de eficacia fue el Índice de Respuesta de LES (SRI, por sus siglas en inglés) en la Semana 52, tal y como se describe en los ensayos intravenosos en adultos. Hubo una mayor proporción de pacientes pediátricos que alcanzaron una respuesta SRI en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo. La respuesta para los componentes individuales de la variable fue consistente con la del SRI (Tabla 4).

Tabla 4. Tasa de respuesta pediátrica en la Semana 52

Respuesta[1]	**Placebo (n = 40)**	**Benlysta 10 mg/kg (n = 53)**
Índice de respuesta LES (SRI) (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes del índice de respuesta de LES (SRI)		
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,70 (0,66; 4,39)

[1] Los análisis excluyeron a cualquier sujeto al que le faltara una evaluación inicial para cualquiera de los componentes (1 para el placebo).

De entre los pacientes que experimentaron un brote grave, la mediana del día de estudio del primer brote grave fue el Día 150 en el grupo Benlysta y el Día 113 en el grupo placebo. Se observaron brotes graves en el 17,0 % del grupo Benlysta en comparación con el 35,0 % del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = 18,0 %; hazard ratio = 0,36, IC del 95 %: 0,15; 0,86). Estos datos fueron consistentes con los resultados de los ensayos clínicos intravenosos en adultos.

Usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta de LES juvenil de la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica/Colegio Americano de Reumatología (PRINTO/ACR, por sus siglas en inglés), una mayor proporción de los pacientes pediátricos que recibieron Benlysta demostró mejoría en comparación con aquellos que recibieron placebo (Tabla 5).

Tabla 5. Tasa de respuesta PRINTO/ACR en la Semana 52

	Proporción de pacientes con al menos un 50 % de mejora en cualquiera de los 2 de los 5 componentes[1] y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30 %		**Proporción de pacientes con al menos un 30 % de mejora en 3 de los 5 componentes[1] y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30 %**	
	Placebo n = 40	**Benlysta 10 mg/kg n = 53**	**Placebo n = 40**	**Benlysta 10 mg/kg n = 53**
Respuesta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferencia observada vs. Placebo		25,38		25,33
Odds ratio (IC 95 %) vs. Placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

[1] Los cinco componentes de PRINTO/ACR fueron el cambio porcentual en la Semana 52 en: la Evaluación Global de los Padres (en inglés, Parent Global Assessment), PGA, puntuación SELENA SLEDAI, proteinuria de 24 horas, y la puntuación del dominio de funcionamiento físico del Cuestionario sobre la Calidad de Vida Pediátrica – Escala Principal Genérica (en inglés, PedsQL GC).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos subcutáneos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados de 661 pacientes, de los cuales 554 tenían LES y 107 eran sanos, que recibieron Benlysta por vía subcutánea.

Absorción

Benlysta en pluma precargada se administra por inyección subcutánea.

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad de belimumab fue de aproximadamente el 74 %. La exposición en el estado estacionario se alcanzó después de aproximadamente 11 semanas de administración subcutánea. La concentración sérica máxima (C_{max}) de belimumab en el estado estacionario fue de 108 µg/ml.

Distribución

Belimumab se distribuyó a los tejidos con un volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) de aproximadamente 5 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

Tras la administración subcutánea, belimumab tuvo una semivida de eliminación de 18,3 días. El aclaramiento sistémico fue de 204 ml/día.

Estudio de nefritis lúpica

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional en 224 pacientes adultos con nefritis lúpica que recibieron Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa (los Días 0, 14, 28 y, posteriormente, cada 28 días hasta las 104 semanas). En pacientes con nefritis lúpica, debido a la afectación renal, el aclaramiento de belimumab fue inicialmente más alto que el observado en los estudios de LES. Sin embargo, después de 24 semanas de tratamiento y durante el resto del estudio, el aclaramiento y la exposición de belimumab fueron similares a los observados en pacientes adultos con LES que recibieron 10 mg/kg de peso de belimumab por vía intravenosa.

Según la modelización y la simulación de la farmacocinética poblacional, se prevé que las concentraciones medias en el estado estacionario de la administración subcutánea de 200 mg de belimumab una vez a la semana en adultos con nefritis lúpica sean similares a aquellas observadas en adultos con nefritis lúpica que reciben 10 mg/kg de belimumab por vía intravenosa cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: Los parámetros farmacocinéticos de belimumab administrado por vía subcutánea están basados en un análisis farmacocinético poblacional de 25 pacientes de un estudio farmacocinético de Fase II en pacientes pediátricos con LES que recibieron belimumab por vía subcutánea y en el estudio de Fase II en pacientes pediátricos con LES que recibieron belimumab por vía intravenosa. Tras la administración subcutánea de 200 mg de belimumab en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad [semanalmente (pacientes con un peso ≥ 50 kg), cada 10 días (pacientes con un peso de 30 a < 50 kg) o cada 2 semanas (pacientes con un peso de 15 a < 30 kg)] se estima que la concentración media en estado estacionario de belimumab es similar a la de los pacientes adultos con LES tras la administración subcutánea de 200 mg de belimumab semanalmente, y similar a la de los pacientes pediátricos con LES tras la administración intravenosa de 10 mg/kg de peso de belimumab en los Días 0, 14 y 28, y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces. Se estima que las medias geométricas simuladas en estado estacionario de C_{max}, C_{prom}, C_{min} y AUC (Área bajo la curva, por sus siglas en inglés) (calculadas sobre el intervalo de dosificación) son 124 µg/ml, 119 µg/ml 111 µg/ml y 834 día•µg/ml para pacientes pediátricos con un peso de ≥ 50 kg que reciben belimumab una vez por semana, 114 µg/ml, 105 µg/ml, 91 µg/ml y 1 051 día•µg/ml para pacientes pediátricos con un peso de 30 a < 50 kg que reciben belimumab cada 10 días, y 119 µg/ml, 103 µg/ml, 79 µg/ml y 1 438 día•µg/ml para pacientes pediátricos con un peso de 15 a < 30 kg que reciben belimumab cada 2 semanas.

Pacientes de edad avanzada: Benlysta se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. En el análisis farmacocinético de la población con tratamiento subcutáneo, la edad no afectó la exposición a belimumab. Sin embargo, teniendo en consideración el pequeño número de sujetos ≥ 65 años, no se puede descartar un efecto de la edad de manera concluyente.

Insuficiencia renal: No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, Benlysta fue estudiado en un número limitado de pacientes con LES e insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 60 y < 90 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina ≥ 15 y < 30 ml/min): 121 pacientes con insuficiencia renal leve y 30 pacientes con insuficiencia renal moderada recibieron Benlysta por vía subcutánea; 770 pacientes con insuficiencia renal leve, 261 pacientes con insuficiencia renal moderada y 14 pacientes con insuficiencia renal grave recibieron Benlysta por vía intravenosa.

No se observó una reducción clínicamente significativa del aclaramiento sistémico como resultado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la 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/Índice de masa corporal (IMC)

Los efectos del peso corporal y el IMC sobre la exposición a belimumab después de la administración por vía subcutánea en adultos no se consideraron clínicamente significativos. No hubo un impacto significativo sobre la eficacia y la seguridad basados en el peso. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de la dosis en adultos.

Los efectos del peso corporal sobre la exposición a belimumab después de la administración subcutánea en pacientes pediátricos se han determinado utilizando un modelo farmacocinético poblacional. Los pacientes pediátricos con menor peso corporal tienen un menor aclaramiento de belimumab y un menor volumen de distribución, lo que resulta en una mayor exposición. Para asegurar que las exposiciones a belimumab se mantengan dentro de los límites aceptables y sean consistentes en todo el rango de pesos pediátricos, los pacientes con menor peso corporal reciben las dosis de belimumab con menos frecuencia (ver sección 4.2).

Transición de la administración intravenosa a la subcutánea

LES
Los pacientes con LES que pasan de un régimen intravenoso de 10 mg/kg de peso cada 4 semanas a un régimen subcutáneo de 200 mg, utilizando un intervalo de transición de 1 a 4 semanas, presentaron concentraciones séricas de belimumab antes de la primera dosis subcutánea cercanas a la concentración sérica mínima final en estado estacionario que habrían alcanzado con el régimen subcutáneo (ver sección 4.2). Basado en simulaciones de población con parámetros farmacocinéticos, las concentraciones medias de belimumab en el estado estacionario para 200 mg subcutáneos cada semana (en pacientes adultos, y en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y ≥ 50 kg), cada 10 días (en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y 30 a < 50 kg) o cada 2 semanas (en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y de 15 a < 30 kg), fueron similares a 10 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 4 semanas.

Nefritis lúpica
Se prevé que, de acuerdo a las simulaciones de farmacocinética poblacional, una o 2 semanas después de completar las primeras 2 dosis intravenosas, los pacientes con nefritis lúpica que cambien de la administración intravenosa de belimumab 10 mg/kg de peso a la administración subcutánea de 200 mg semanales, alcancen concentraciones séricas medias de belimumab similares a las de aquellos pacientes que reciben belimumab 10 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 4 semanas (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 peso 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 belimumab 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 de toxicidad a dosis repetidas de 6 meses de duración con belimumab a dosis de hasta 50 mg/kg de peso inclusive. 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

Hidrocloruro de arginina
Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Cloruro de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez

3 años.

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.

Una única pluma precargada de Benlysta se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C por un periodo de hasta 12 horas. La pluma precargada debe estar protegida de la luz y se debe desechar si no se usa en un periodo de 12 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio de tipo 1 con una aguja fija (acero inoxidable) en una pluma precargada.

Disponible en envases de 1 o 4 plumas precargadas y envase múltiple con 12 plumas precargadas de una sola dosis (3 envases de 4 plumas precargadas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al final del prospecto se proporcionan las instrucciones completas para la administración subcutánea de Benlysta en pluma precargada (ver las instrucciones de uso paso a paso).

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/003 1 pluma precargada
EU/1/11/700/004 4 plumas precargadas
EU/1/11/700/005 12 (3x4) plumas precargadas (envase múltiple)

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

Fecha de la primera autorización: 13 de julio de 2011
Fecha de la última renovación: 18 de febrero de 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 https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 200 mg de belimumab.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ, producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,1 mg de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable)

Solución de incolora a amarillo pálido entre transparente y opalescente, con un pH de 6 y una osmolalidad de 270 – 320 mOsm/kg.

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).

Benlysta está indicado en combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa (ver secciones 4.2 y 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. Se recomienda que la primera inyección subcutánea de Benlysta se administre bajo la supervisión de un profesional sanitario en un entorno suficientemente cualificado para el manejo de reacciones de hipersensibilidad, si fuera necesario. El profesional sanitario debe proporcionar una formación adecuada en técnica subcutánea y en el conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Una vez que el profesional sanitario lo determine, el paciente o cuidador podrán administrar Benlysta ellos mismos.

Posología

LES

La dosis recomendada es de 200 mg una vez por semana, administrados de forma subcutánea. La dosificación no está basada en el peso (ver sección 5.2). El estado del paciente se debe evaluar

continuamente. La interrupción del tratamiento con Benlysta se debe valorar si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

Nefritis lúpica

En pacientes que inician el tratamiento con Benlysta para la nefritis lúpica activa, la pauta posológica recomendada es una dosis de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) una vez a la semana durante 4 semanas, y 200 mg una vez por semana a partir de entonces. En pacientes que continúan el tratamiento con Benlysta para la nefritis lúpica activa, se recomienda mantener la dosis de 200 mg una vez a la semana. Benlysta se debe usar en combinación con corticosteroides y micofenolato o ciclofosfamida para la terapia de inducción, o micofenolato o azatioprina para el mantenimiento. El estado del paciente se debe evaluar continuamente.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se recomienda administrarla lo antes posible. A partir de entonces, los pacientes pueden reanudar la dosis en su día de administración habitual o comenzar un nuevo calendario desde el día en el que se administró la dosis olvidada.

Cambio del día programado de dosificación

Si los pacientes desean cambiar su día programado de dosificación, se puede administrar una nueva dosis en el nuevo día elegido de la semana. A partir de entonces, el paciente puede continuar con el nuevo calendario a partir de ese día, incluso si el intervalo de dosificación puede ser temporalmente inferior lo habitual.

Transición de la administración intravenosa a la administración subcutánea

LES
Si un paciente con LES va a cambiar de la administración intravenosa de Benlysta a la administración subcutánea, la primera inyección subcutánea se debe administrar entre 1 y 4 semanas después de la última dosis intravenosa (ver sección 5.2).

Nefritis lúpica
Si un paciente con nefritis lúpica va a cambiar de la administración intravenosa de Benlysta a la administración subcutánea, se recomienda que la primera dosis de 200 mg de la inyección subcutánea se administre entre 1 y 2 semanas después de la última dosis intravenosa. Esta transición puede hacerse en cualquier momento después de completar las 2 primeras dosis intravenosas (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos en pacientes ≥ 65 años de edad son limitados (ver sección 5.1). Benlysta se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada. 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

LES
No se ha evaluado la administración subcutánea de Benlysta con la jeringa precargada en pacientes de 5 años a menos de 18 años de edad; para esta población se recomienda la administración subcutánea de Benlysta con la pluma precargada. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología de Benlysta en una jeringa precargada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de Benlysta en niños menores de 5 años de edad o con un peso inferior a 15 kg. No se dispone de datos.

Nefritis lúpica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de Benlysta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

La jeringa precargada solamente se debe utilizar para inyección subcutánea. Los lugares recomendados para la inyección son el abdomen o el muslo. Cuando la inyección se pone en la misma zona del cuerpo, se debe aconsejar al paciente que use un lugar de inyección diferente para cada inyección. Las inyecciones no deben ponerse en zonas donde la piel esté sensible, contusionada, roja o dura. Cuando se administra una dosis de 400 mg en la misma zona, se recomienda que las dos inyecciones individuales de 200 mg se administren con, al menos, 5 cm (2 pulgadas, aproximadamente) de distancia.

Las instrucciones detalladas de uso para la administración subcutánea de Benlysta mediante jeringa precargada se proporcionan al final del prospecto (ver instrucciones de uso paso a paso).

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

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su uso en:

- lupus del sistema nervioso central activo grave
- VIH
- pacientes con antecedentes, o infección activa, por virus de hepatitis B o C
- hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA < 10 mg/dl)
- antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre las células B

Los datos disponibles no respaldan la administración concomitante de rituximab con Benlysta en pacientes con LES (ver sección 5.1). Es necesario tener precaución cuando Benlysta se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre las células B.

Hipersensibilidad

La administración subcutánea o intravenosa de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración de Benlysta se debe interrumpir y administrar un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2). El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las dos primeras dosis; sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo en cada administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativas pueden tener un mayor riesgo. También se ha observado la recurrencia de reacciones clínicamente significativas tras el tratamiento inicial apropiado de los síntomas (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la administración, o varios días 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. El prospecto debe estar a disposición del paciente. También se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda, con síntomas entre los que se incluyen, erupción cutánea, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

En los estudios clínicos intravenosos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Consulte la Ficha Técnica de Benlysta en polvo para concentrado para solución para perfusión (ver sección 4.4).

Infecciones

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones en adultos y niños con lupus, incluyendo infecciones oportunistas, y los niños más pequeños podrían tener un mayor riesgo. En estudios clínicos controlados, la incidencia de infecciones graves fue similar en los grupos de Benlysta y placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (p. ej., neumonía y sepsis) con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo (ver sección 4.8). Se debe considerar la vacunación neumocócica antes de iniciar el tratamiento con Benlysta. No se debe iniciar el tratamiento con Benlysta en pacientes con infecciones activas graves (incluyendo infecciones crónicas graves). Los médicos deben tener precaución y evaluar cuidadosamente si se espera que los beneficios superen a los riesgos cuando consideren el uso de Benlysta en pacientes con antecedentes de infección recurrente. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que contacten con su profesional sanitario si desarrollan síntomas de una infección. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentren en tratamiento con Benlysta deben ser estrechamente monitorizados y se debe considerar cuidadosamente la interrupción del tratamiento inmunosupresor incluyendo Benlysta hasta que la infección se resuelva. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Depresión e ideación suicida

En estudios controlados por vía intravenosa y subcutánea, se han notificado trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidios) de manera más frecuente en pacientes que recibían Benlysta (ver sección 4.8). Los médicos deben valorar el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y su estado psiquiátrico actual antes de iniciar el tratamiento con Benlysta y continuar la monitorización de los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben advertir a los pacientes (y a los cuidadores cuando corresponda) que contacten con un profesional sanitario sobre nuevos síntomas psiquiátricos o el empeoramiento de los mismos. Para los pacientes que desarrollen dichos síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, relacionados con el tratamiento con Benlysta. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de SSJ y NET y se les debe monitorizar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente la administración de Benlysta y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de Benlysta, no se debe restaurar el tratamiento con Benlysta en este paciente en ningún momento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con 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 detectar la aparición de cualquiera de estos nuevos signos o síntomas o un empeoramiento de los mismos y, si estos aparecen, se debe considerar, según esté clínicamente indicado, la derivación del paciente a un neurólogo y medidas diagnósticas adecuadas para la LMP. Si se sospecha LMP se debe suspender el tratamiento inmunosupresor, incluido Benlysta, hasta que la LMP quede descartada. Si se confirma LMP, se debe interrumpir el tratamiento inmunosupresor, incluido Benlysta.

Inmunización

No se deben administrar 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.

Debido a su 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 a 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 Benlysta, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se recomienda precaución cuando se considera el tratamiento con Benlysta en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se considere continuar 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 uterino o cérvix, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

Contenido en polisorbato 80

Este medicamento contiene polisorbato 80 (ver sección 2), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. La formación de algunas enzimas CYP450 se suprime por un aumento de los niveles de ciertas citoquinas durante la inflamación crónica. Se desconoce si belimumab pudiera ser un modulador indirecto de estas citoquinas. No se puede descartar un riesgo de reducción indirecta de la actividad del CYP por belimumab. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con belimumab, se debe considerar una monitorización de los pacientes tratados con sustratos de CYP con un estrecho índice terapéutico, donde la dosis se ajuste individualmente (por ejemplo, con warfarina).

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 después de finalizar el último tratamiento.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de Benlysta en mujeres embarazadas. 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 potencial beneficio 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 los monos hembras a las que se les administró 150 mg/kg de peso cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se recomienda tomar una decisión sobre si es mejor interrumpir la lactancia o 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. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en los estudios con 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. Dada la farmacología de belimumab no es de esperar que se observen efectos perjudiciales en estas actividades. Se recomienda tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Benlysta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran el uso del juicio, habilidades motoras o cognitivas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de belimumab en pacientes con LES se ha evaluado en tres estudios preautorización de administración por vía intravenosa controlados con placebo y un estudio regional, realizado posteriormente, de administración intravenosa controlado con placebo, un estudio de administración subcutánea controlado con placebo y dos estudios poscomercialización de administración intravenosa controlados con placebo. La seguridad en pacientes con nefritis lúpica activa se ha evaluado en un estudio controlado con placebo y administración por vía intravenosa.

Los resultados descritos en la tabla inferior reflejan la exposición a Benlysta administrado por vía intravenosa en 674 pacientes con LES de los tres estudios clínicos preautorización y en 470 pacientes del estudio regional posterior controlado con placebo (10 mg/kg de peso durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28 y posteriormente cada 28 días hasta 52 semanas) y 556 pacientes con LES expuestos a Benlysta administrado por vía subcutánea (200 mg una vez a la semana hasta las 52 semanas). En algunos pacientes con LES, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la semana 52. Los resultados reflejan datos adicionales de exposición a Benlysta administrado por vía intravenosa en 224 pacientes con nefritis lúpica activa (10 mg/kg de peso hasta 104 semanas). También están incluidos los datos procedentes de notificaciones poscomercialización.

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 84 % de los pacientes tratados con Benlysta y en el 87 % de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. La reacción adversa notificada más frecuentemente (≥ 5 % de los pacientes con LES tratados con Benlysta junto con el tratamiento estándar y en una tasa ≥ 1 % mayor que placebo) fue nasofaringitis. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7 % para los pacientes tratados con Benlysta y del 8 % para pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (> 5 % de los pacientes con nefritis lúpica activa tratados con Benlysta y con el tratamiento estándar) fueron infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y herpes zóster. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 12,9 % para los pacientes tratados con Benlysta y del 12,9 % para pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas cutáneas graves: se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) relacionados con el tratamiento con Benlysta (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en base a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1 000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10 000 a < 1/1 000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia dada es la más alta observada con cualquiera de las formulaciones.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones[1]	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario
	Frecuentes	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad[2]
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión
	Poco frecuentes	Comportamiento suicida, ideación suicida
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Migraña
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Reacción local en el lugar de inyección[3], urticaria, erupción cutánea
	Poco frecuentes	Angioedema
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección[2], pirexia

[1] Para mayor información, ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" y sección 4.4 "Infecciones".

[2]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 cutáneas, prurito y disnea. Las 'reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o la inyección' 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 sistémicas relacionadas con la perfusión o la inyección.

[3] Solamente aplica a la formulación subcutánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos presentados a continuación se agrupan a partir de los tres estudios clínicos preautorización de administración por vía intravenosa (sólo la dosis intravenosa de 10 mg/kg de peso) y el estudio clínico subcutáneo. Las "infecciones" y los "trastornos psiquiátricos" también incluyen datos de un estudio poscomercialización.

Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección y reacciones de hipersensibilidad: Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la administración, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda se pueden producir también varios días después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración intravenosa ocurridas durante los 3 días posteriores a la perfusión fue del 12 % en el grupo que recibió Benlysta y del 10 % en el grupo que recibió placebo, de los que el 1,2 % y 0,3 %, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento.

La incidencia de reacciones sistémicas posinyección y de reacciones de hipersensibilidad que se produjeron en los 3 días siguientes a la administración subcutánea fue del 7 % en el grupo que recibió Benlysta y del 9 % en el grupo que recibió placebo. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con Benlysta administrado por vía subcutánea y que requirieron interrupción permanente del tratamiento en el 0,2 % de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo.

Infecciones: La incidencia global de las infecciones en los estudios de LES con administración intravenosa y subcutánea previos al registro fue del 63 % en ambos grupos que recibieron Benlysta o 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 infecciones virales del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones bacterianas del tracto urinario. Las infecciones graves se produjeron en el 5 % de los pacientes en ambos grupos que recibieron Benlysta o placebo. Las infecciones oportunistas graves representaron el 0,4 % y el 0 %, respectivamente; las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,7 % de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 1,5 % de los pacientes que recibieron placebo. Algunas infecciones fueron graves o mortales.

Para obtener información sobre las infecciones observadas en pacientes pediátricos con LES, ver la sección de Población pediátrica a continuación.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estaban recibiendo un tratamiento estándar de base (ver sección 5.1) y la incidencia global de infecciones fue del 82 % en los pacientes que recibieron Benlysta frente al 76 % en los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13,8% de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 17,0 % de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0,9 % (2/224) de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 0,9 % (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio de seguridad en LES poscomercialización, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración (BEL115467), que evaluó la mortalidad y los acontecimientos adversos específicos en adultos, se produjeron infecciones graves en el 3,7 % de los pacientes que recibieron Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa) frente al 4,1 % de los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (por ejemplo, neumonía y sepsis) en el 0,45 % (9/2002) de los pacientes que fueron tratados con Benlysta frente al 0,15 % (3/2001) de los pacientes que recibieron placebo, mientras que la incidencia de mortalidad debida a cualquier causa fue del 0,50 % (10/2002) frente al 0,40 % (8/2001), respectivamente. La mayoría de las infecciones mortales se observaron durante las primeras 20 semanas de tratamiento con Benlysta.

Trastornos psiquiátricos: En ensayos clínicos de LES preautorización por vía intravenosa se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,2 % (8/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg de peso y en el 0,4 % (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,6 % (4/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg de peso y en el 0,3 % (2/675) de los pacientes que recibían placebo. Hubo dos suicidios en los pacientes tratados con Benlysta (incluyendo uno que recibía Benlysta 1 mg/kg de peso).

En un estudio de LES poscomercialización, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,0 % (20/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en el 0,3 % (6/2001) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,3 % (7/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en <0,1 % (1/2001) de los pacientes que recibían placebo. La incidencia global de ideación o comportamiento suicida grave o autolesión sin intento de suicidio fue del 0,7 % (15/2002) en pacientes que recibían Benlysta y del 0,2 % (5/2001) en el grupo que recibía placebo. En ningún grupo se notificaron suicidios.

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

En el ensayo clínico de LES con administración subcutánea, en el que se excluyeron pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 0,2 % (1/556) de los pacientes que recibían Benlysta y no se notificó ninguno en los pacientes que recibían placebo. En ningún grupo se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con depresión o suicidios.

Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso en pacientes con LES fue del 3 % en el grupo que recibió Benlysta y del 2 % en el grupo que recibió placebo.

Reacciones en el lugar de la inyección: En el estudio de LES subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el lugar de inyección fue de 6,1 % (34/556) y 2,5 % (7/280) para los pacientes que recibieron Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el lugar de la inyección (generalmente dolor, eritema, hematoma, prurito y endurecimiento) tuvieron una gravedad de leve a moderada. La mayoría no requirió la interrupción del fármaco.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en un estudio subcutáneo y en un estudio intravenoso.

En un estudio abierto de 52 semanas en el que 25 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con LES recibieron Benlysta por vía subcutánea con una exposición comparable a la de adultos (200 mg en un intervalo de dosificación establecido basado en el peso corporal, con sus tratamientos concomitantes), el perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron Benlysta por vía subcutánea fue consistente con el perfil de seguridad conocido para belimumab.

En un estudio controlado con placebo de 52 semanas en el que 53 pacientes (de 6 a 17 años de edad) con LES recibieron Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa en los Días 0, 14, 28 y posteriormente cada 28 días, con sus tratamientos concomitantes), no se observaron nuevas señales de seguridad en la población pediátrica a partir de 12 años de edad (n = 43). Los datos de seguridad en niños menores de 12 años de edad (n = 10) son limitados.

Infecciones
Grupo de 5 a 11 años: se notificaron infecciones en 8/10 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 3/3 pacientes que recibieron placebo, y se notificaron infecciones graves en 1/10 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 2/3 pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.4).

Grupo de 12 a 17 años: se notificaron infecciones en 22/43 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 25/37 pacientes que recibieron placebo, y se notificaron infecciones graves en 3/43 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 3/37 pacientes que recibieron placebo. En la fase de extensión abierta hubo una infección mortal en un paciente en tratamiento con Benlysta por vía intravenosa.

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 en relación con la sobredosis con Benlysta es limitada. 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 de peso en humanos por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1, 4 o 10 mg/kg de peso.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser cuidadosamente observados y tratados con los cuidados necesarios, según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG04

Mecanismo de acción

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Belimumab no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, belimumab 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

La mediana de los niveles de IgG en la Semana 52 se redujo en un 11 % en pacientes con LES que recibieron Benlysta en comparación con un aumento del 0,7 % en los pacientes que recibieron placebo.

En pacientes con anticuerpos anti-ADNdc al inicio, se redujo un 56 % la mediana de los niveles de anticuerpos anti-ADNdc en la Semana 52 en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con el 41 % en los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc al inicio, en la Semana 52, el 18 % de los pacientes tratados con Benlysta se habían convertido en anti-ADNdc negativo en comparación con el 15 % de los pacientes que recibieron placebo.

En los pacientes con LES con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 42 % y 53 % respectivamente de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 21 % y 20 % respectivamente de los pacientes que recibieron placebo.

Benlysta redujo significativamente las células B circulantes globales, transicionales, naïve y células B LES, así como las células plasmáticas en la Semana 52. Las reducciones en las células B naïve y transicionales, así como en el subconjunto de células B LES se observaron ya a las 8 semanas. Las células B de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales en la Semana 52.

En un estudio de extensión de LES no controlado se evaluó la respuesta sobre las células B e IgG durante el tratamiento a largo plazo con Benlysta intravenoso. 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 en torno 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.

En pacientes con nefritis lúpica activa que fueron tratados con Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa) o con placebo, hubo un incremento en los niveles séricos de IgG asociado con una disminución en la proteinuria. Respecto al placebo, se observaron menores incrementos en los niveles séricos de IgG en el grupo tratado con Benlysta, tal y como se esperaba en base al mecanismo de acción conocido de belimumab. En la Semana 104, la mediana del aumento porcentual del nivel de IgG respecto al valor basal fue del 17 % para Benlysta y del 37 % para placebo. La reducción en los niveles de autoanticuerpos, recuento del total de células B circulantes y subpoblaciones de células B, y el aumento del nivel de complemento observados, fueron consistentes con los estudios previos de LES.

En un estudio intravenoso en pacientes pediátricos con LES (de 6 a 17 años de edad) y en un estudio subcutáneo en pacientes pediátricos con LES (de 10 a 17 años de edad), la respuesta farmacodinámica fue consistente con los datos en adultos (ver sección 4.2).

Inmunogenicidad

En el estudio por vía subcutánea en el que se analizaron muestras de suero de más de 550 pacientes adultos con LES, no se detectaron anticuerpos antibelimumab durante o después del tratamiento con belimumab 200 mg por vía subcutánea. En el estudio de nefritis lúpica en el que 224 pacientes adultos recibieron Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa, no se detectaron anticuerpos antibelimumab.

En un estudio intravenoso en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad (n = 53) con LES y un estudio subcutáneo en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad (n = 25) con LES, ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos antibelimumab (ver sección 4.2).

Eficacia clínica y seguridad

LES

Inyección subcutánea
La eficacia de Benlysta administrado por vía subcutánea se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de Fase III (HGS1006-C1115; BEL112341) en 836 pacientes adultos con un 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 del Lupus Eritematoso Sistémico) ≥ 8 y anticuerpos antinucleares positivos (ANA o anti-ADNdc) (títulos de ANA ≥ 1:80 y/o anti-ADNdc positivos [≥ 30 unidades/ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de

tratamiento estable para el LES (tratamiento estándar) que consistía en cualquiera de los siguientes (solo o en combinación): corticosteroides, antimaláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Se excluyeron pacientes con lupus del sistema nervioso central (SNC) activo grave y pacientes con nefritis lúpica activa grave.

Este estudio se realizó en Estados Unidos, América del Sur, Europa y Asia. La mediana de edad de los pacientes fue de 37 años (rango: de 18 a 77 años), y la mayoría (94 %) eran mujeres. El tratamiento de base incluía corticosteroides (86 %; el 60 % con >7,5 mg/día de prednisona equivalente), inmunosupresores (46 %) y antimaláricos (69 %). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir belimumab 200 mg o placebo por vía subcutánea una vez por semana durante 52 semanas.

Al inicio del estudio, el 62,2 % de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 10)**,** 88 % de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 78 % musculoesquelética, 8 % hematológica, 12 % renal y 8 % vascular.

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 o 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 LES, sin empeoramiento en cualquier sistema de órganos o en la condición global del paciente.

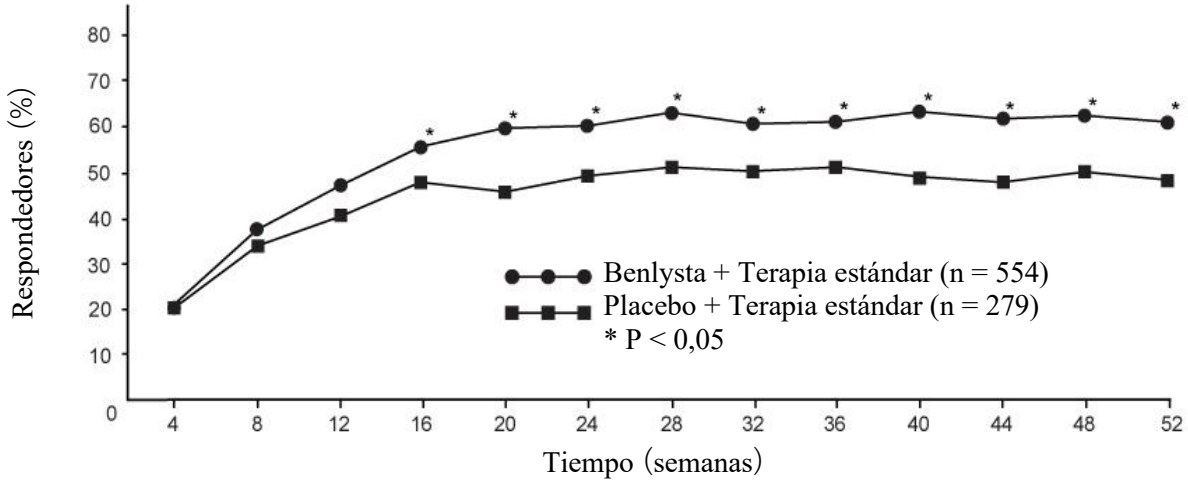
Tabla 1. Tasa de respuesta en la Semana 52

Respuesta[1]	**Placebo[2]** **(n = 279)**	**Benlysta[2]** **200 mg semanalmente** **(n = 554)**
Índice de respuesta de LES (SRI)	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Diferencia observada vs. placebo		12,98 %
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componentes del índice de respuesta de LES (SRI)		
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

[1] Los análisis excluyeron a cualquier sujeto al que le faltara una evaluación inicial para cualquiera de los componentes (1 para placebo; 2 para Benlysta).
[2] Todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar.

Las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron evidentes en la Semana 16 y sostenidos hasta la Semana 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporción de respondedores al SRI por visita



Los brotes en el LES se definieron según el Índice modificado de Brotes de LES del SELENA-SLEDAI. El riesgo de aparición del primer brote se redujo en un 22 % durante las 52 semanas de observación en el grupo que recibió Benlysta en comparación con el grupo que recibió placebo (cociente de riesgos instantáneos: hazard ratio = 0,78; p = 0,0061). La mediana del tiempo hasta la aparición del primer brote entre los pacientes que presentaron un brote se retrasó en los pacientes que recibían Benlysta comparado con los pacientes que recibían placebo (190 días frente a 141 días). Se observaron brotes graves en el 10,6 % de pacientes del grupo que recibió Benlysta frente al 18,2 % de pacientes del grupo que recibió placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -7,6 %). El riesgo de aparición de brotes graves se redujo en un 49 % durante las 52 semanas de observación en el grupo que recibió Benlysta en comparación con el grupo que recibió placebo (hazard ratio = 0,51; p = 0,0004). La mediana del tiempo hasta el primer brote grave entre los pacientes que presentaron un brote grave se retrasó en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con el placebo (171 días frente a 118 días).

El porcentaje de pacientes que recibían una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona (o equivalente) al inicio, cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos en un 25 % desde el inicio hasta una dosis equivalente a prednisona ≤ 7,5 mg/día durante las Semanas 40 a 52 fue de 18,2 % en el grupo que recibió Benlysta y 11,9 % en el grupo que recibió placebo (p = 0,0732).

Benlysta demostró mejoría en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala FACIT de fatiga. El cambio medio ajustado en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con Benlysta comparado con placebo (4,4 vs. 2,7; p = 0,0130).

El análisis de subgrupos de la variable de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observaba en los pacientes con mayor actividad de la enfermedad al inicio, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI ≥ 10 o pacientes que necesitaron corticosteroides para controlar su enfermedad o pacientes con niveles bajos de complemento.

En un grupo adicional, serológicamente activo previamente identificado, aquellos pacientes con complemento bajo y anti-ADNdc positivo al inicio del estudio, también demostraron una mayor respuesta relativa; ver Tabla 2 para los resultados de este ejemplo de grupo de mayor actividad de la enfermedad.

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

Subgrupo	Anti-ADNdc positivos Y niveles bajos de complemento	
	Placebo	Benlysta 200 mg semanalmente
	(n = 108)	(n = 246)
Tasa de respuesta SRI en la Semana 52[1] (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		17,41
Aparición de brotes graves durante 52 semanas:	(n = 108)	(n = 248)
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	31,5	14,1
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		17,4
Tiempo hasta la aparición de brote grave [Hazard ratio (IC 95 %)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
	(n = 70)	(n = 164)
Reducción de prednisona en ≥ 25 % desde el inicio a ≤ 7,5 mg/día durante las semanas 24 a la 52[2] (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		9,3
	(n = 108)	(n = 248)
Mejora de la puntuación en la escala FACIT de Fatiga desde el inicio hasta la Semana 52 (media):	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (mediana de la diferencia)		2,1

[1] El análisis de la tasa de respuesta SRI en la Semana 52 excluyó a cualquier sujeto al que le faltara una evaluación inicial (2 para Benlysta).
[2] Entre los pacientes con dosis inicial de prednisona > 7,5 mg/día.

La eficacia y seguridad de Benlysta en combinación con un ciclo único de rituximab ha sido evaluado en un estudio Fase III de 104 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que incluyeron 292 pacientes (BLISS-BELIEVE). La variable primaria fue la proporción de sujetos con un estado de control de la enfermedad definido con una puntuación SLEDAI-2K ≤ 2, logrado sin inmunosupresores y con corticosteroides a una dosis equivalente de prednisona ≤ 5 mg/día en la Semana 52. Esto se consiguió en el 19,4 % (n = 28/144) de los pacientes tratados con Benlysta en combinación con rituximab y en el 16,7 % (n = 12/72) de los pacientes tratados con Benlysta en combinación con placebo (odds ratio 1,27; IC 95 %: 0,60; 2,71; p = 0,5342). Se observó una mayor frecuencia de acontecimientos adversos (91,7 % frente a 87,5 %), acontecimientos adversos graves (22,2 % frente a 13,9 %) e infecciones graves (9,0 % frente a 2,8 %) en pacientes tratados con Benlysta en combinación con rituximab en comparación con Benlysta en combinación con placebo.

Nefritis lúpica

Inyección subcutánea
La eficacia y seguridad de Benlysta 200 mg administrado por vía subcutánea a pacientes con nefritis lúpica activa se basa en los datos de la administración de Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa y en la modelización y simulación farmacocinéticas (ver sección 5.2).

En el estudio de LES de administración subcutánea descrito anteriormente, se excluyeron a los pacientes que tenían nefritis lúpica activa grave. Sin embargo, el 12 % de los pacientes presentaban afectación del dominio orgánico renal al inicio (evaluados en la escala SELENA-SLEDAI). Se ha llevado a cabo el siguiente estudio en nefritis lúpica activa.

Perfusión intravenosa
La eficacia y seguridad de Benlysta 10 mg/kg de peso administrado por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28 y, posteriormente, cada 28 días, se ha evaluado en un estudio fase III (BEL114054) de 104 semanas, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, en 448 pacientes con nefritis lúpica activa. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), nefritis lúpica de clase III, IV y/o V demostrada por biopsia y enfermedad renal activa basal que requería tratamiento estándar. El tratamiento estándar incluía corticosteroides, de 0 a 3 administraciones de metilprednisolona (de 500 a 1 000 mg en cada administración), seguido de prednisona oral en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día con una dosis diaria total de ≤ 60 mg/día con el objetivo de reducción hasta ≤ 10 mg/día en la Semana 24 con:
- micofenolato de mofetilo oral de 1 a 3 g/día o micofenolato sódico oral de 720 a 2 160 mg/día para inducción y mantenimiento, o
- ciclofosfamida 500 mg intravenoso cada 2 semanas para 6 perfusiones para inducción, seguido de azatioprina oral hasta una dosis de 2 mg/kg/día para mantenimiento.

Este estudio se llevó a cabo en Asia, América del Norte, América del Sur y Europa. La mediana de edad de los pacientes fue de 31 años (rango: de 18 a 77 años); la mayoría (88 %) eran mujeres.

La variable primaria de eficacia fue la Respuesta Principal de Eficacia Renal (PERR, por sus siglas en inglés) en la Semana 104, que se define como la respuesta en la Semana 100 confirmada por una evaluación repetida en la Semana 104 de los siguientes parámetros: cociente proteínas/creatinina urinaria (PPCu) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) y tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 20% desde el valor anterior al brote.

Las principales variables secundarias incluyeron:
- La Respuesta Renal Completa (RRC) definida como la respuesta en la Semana 100 confirmada por una evaluación repetida en la Semana 104 de los siguientes parámetros: PPCu < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) y TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 10 % desde el valor anterior al brote.
- La PERR en la Semana 52.
- El tiempo transcurrido hasta un evento renal o la muerte (se define evento renal como el primer evento de enfermedad renal en estadio terminal, duplicación de la creatinina sérica, empeoramiento renal [un incremento de la proteinuria y/o deterioro de la función renal] o recibir tratamiento prohibido de rescate para la patología renal).

Para considerar a un paciente respondedor a las variables PERR y RRC, la dosis de tratamiento con glucocorticoides se debía reducir a ≤ 10 mg/día a partir de la Semana 24. Para estas variables, los pacientes que interrumpieron el tratamiento de forma temprana, que recibieron medicación no permitida o que abandonaron el estudio de forma temprana fueron considerados no respondedores.

La proporción de pacientes que alcanzaron la PERR en la Semana 104 fue significativamente superior en los pacientes que recibieron Benlysta comparado con aquellos que recibieron placebo. Las principales variables secundarias también mostraron una mejora significativa con Benlysta en comparación con el

grupo placebo (tabla 3).

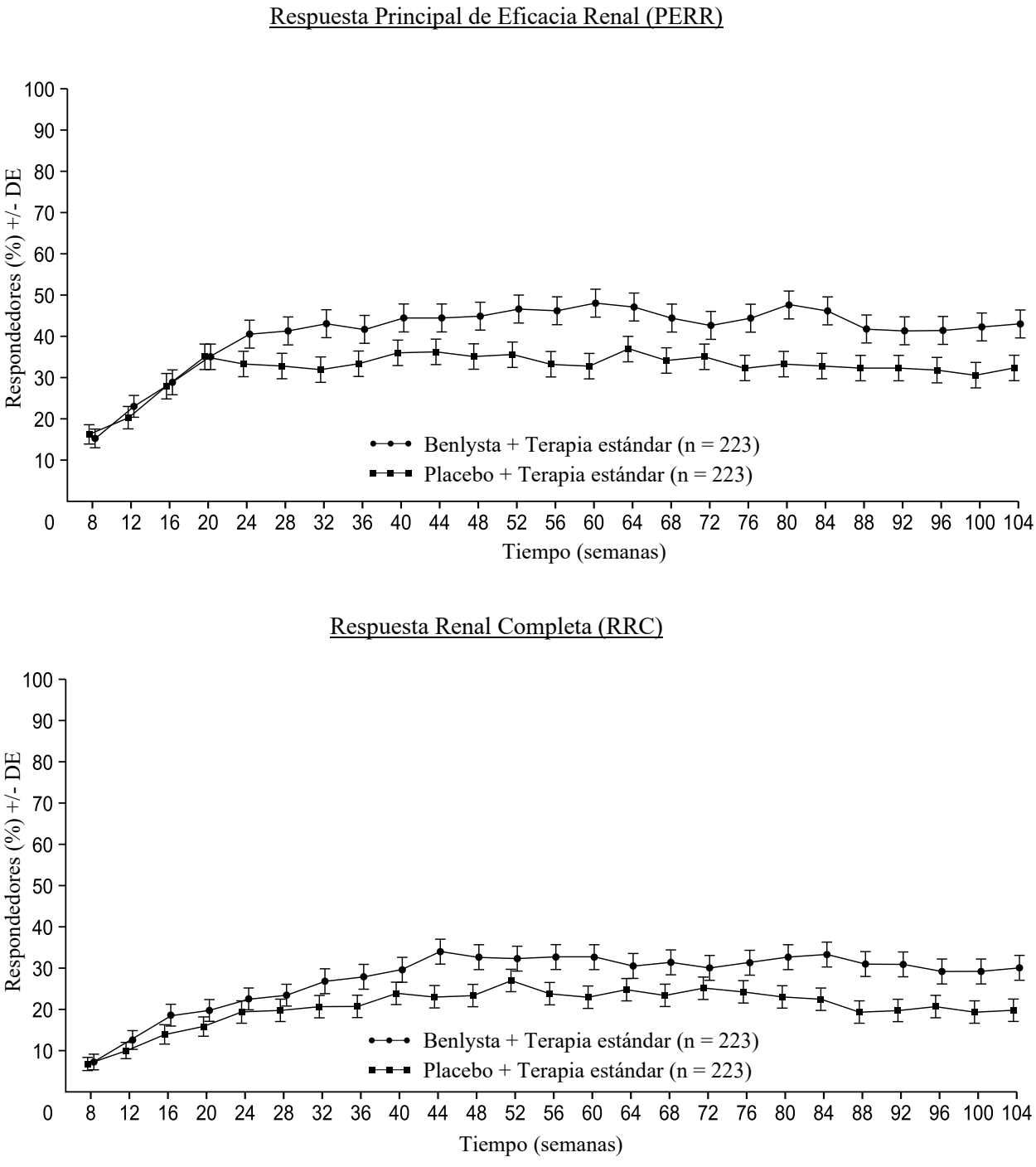
Tabla 3. Resultados de eficacia en pacientes adultos con nefritis lúpica

Variable de eficacia	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Diferencia observada vs. placebo	Odds ratio/Hazard ratio vs. placebo (IC 95 %)	Valor-p
PERR en la Semana 104[1] Respondedores	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componentes de la PERR					
Cociente proteínas/creatinina urinaria ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 20 % desde el valor anterior al brote	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Sin fallo terapéutico[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC en la Semana 104[1] Respondedores	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componentes de la RRC					
Cociente proteínas/creatinina urinaria < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe > 10 % desde el valor anterior al brote	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Sin fallo terapéutico[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR en la Semana 52[1] Respondedores	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tiempo transcurrido hasta evento renal o la muerte[1] Porcentaje de pacientes con evento[2]	28,3 %	15,7 %	-		
Tiempo hasta evento renal [Hazard ratio (IC 95 %)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

[1] PERR en la Semana 104 fue la variable de eficacia principal; RRC en la Semana 104, PERR en la Semana 52 y el tiempo transcurrido hasta un evento renal o la muerte se incluyeron en los análisis de jerarquía estadística preespecificados.
[2] Al excluir las muertes del análisis (1 para Benlysta; 2 para el placebo), el porcentaje de pacientes con un evento renal fue del 15,2 % para Benlysta comparado con el 27,4 % para el placebo (HR 0,51; IC 95 %: 0,34; 0,78).
[3] Fallo terapéutico: pacientes que tomaron medicación no permitida según el protocolo.

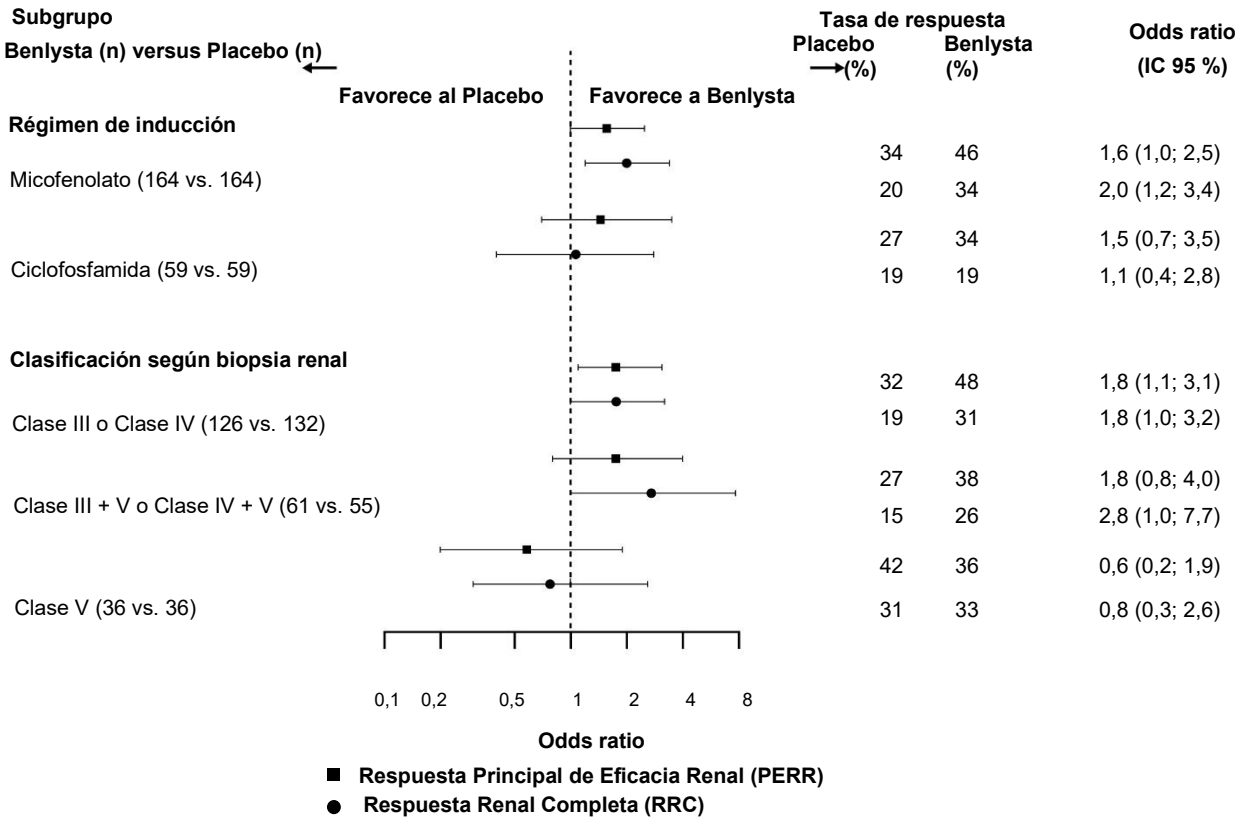
Un porcentaje numéricamente superior de los pacientes que recibieron Benlysta fueron respondedores según PERR a partir de la Semana 24 en comparación con el placebo, y esta diferencia entre los grupos de tratamiento se mantuvo hasta la Semana 104. A partir de la Semana 12, un porcentaje numéricamente superior de pacientes que recibieron Benlysta alcanzaron una RRC en comparación con placebo, y la diferencia numérica se mantuvo hasta la Semana 104 (figura 2).

Figura 2. Tasas de respuesta en adultos con nefritis lúpica por visita



En los análisis descriptivos de subgrupos, se evaluaron las principales variables de eficacia (PERR, RRC) según el régimen de inducción utilizado (micofenolato o ciclofosfamida) y la clase de nefritis lúpica según biopsia (Clase III o IV, Clase III + V o Clase IV + V o Clase V) (Figura 3).

Figura 3. Odds ratio de PERR y RRC en la Semana 104 en todos los subgrupos



Edad y raza

Edad
No se observaron diferencias en la eficacia o seguridad en pacientes con LES ≥ 65 años de edad que recibieron Benlysta por vía intravenosa o subcutánea en comparación con la población general en los estudios controlados con placebo. Sin embargo, el número de pacientes ≥ 65 años de edad (62 pacientes para la eficacia y 219 para la seguridad) no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Pacientes de raza negra
Se reclutaron muy pocos pacientes de raza negra en los estudios controlados con placebo con Benlysta subcutáneo como para establecer conclusiones significativas sobre los efectos de la raza en los resultados clínicos.

La seguridad y la eficacia de Benlysta administrado por vía intravenosa han sido estudiadas en pacientes de raza negra. Los datos actualmente disponibles están descritos en la ficha técnica de Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Población pediátrica

LES

Inyección Subcutánea
Benlysta 200 mg solución inyectable en jeringa precargada no ha sido evaluada en pacientes pediátricos (ver sección 4.2). Para Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada, la seguridad y eficacia

de Benlysta administrado por vía subcutánea a pacientes pediátricos de 5 a < 18 años de edad con LES activo están respaldadas por un modelo farmacocinético poblacional y una simulación que integran datos de un estudio farmacocinético abierto de 25 pacientes pediátricos con LES activo a quienes se les administró Benlysta por vía subcutánea (200908), y un estudio de pacientes pediátricos con LES activo a quienes se les administró Benlysta por vía intravenosa (PLUTO) descrito a continuación (ver sección 5.2).

Perfusión intravenosa
La seguridad y eficacia de Benlysta fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas (PLUTO) en 93 pacientes pediátricos con un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR. Los pacientes tenían LES activo, definido con una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 6 y autoanticuerpos positivos en el screening, tal y como se describió en los ensayos en adultos. Los pacientes estaban en un régimen de tratamiento para el LES estable (tratamiento estándar) y tenían criterios de inclusión similares a los de los estudios en adultos. Se excluyeron del estudio los pacientes que tenían nefritis lúpica activa grave, lupus del SNC activo grave, inmunodeficiencia primaria, deficiencia de IgA o infecciones agudas o crónicas que requirieran tratamiento. El estudio se llevó a cabo en los EE.UU., Sudamérica, Europa y Asia. La mediana de edad de los pacientes fue de 15 años (rango de 6 a 17 años). En el grupo de 5 a 11 años (n = 13), el rango de la puntuación SELENA-SLEDAI osciló entre 4 y 13, y en el grupo de 12 a 17 años (n = 79) la puntuación SELENA-SLEDAI osciló entre 4 y 20. La mayoría de los pacientes (94,6 %) eran de sexo femenino. El estudio no tenía suficiente potencia para realizar comparaciones estadísticas y todos los datos son descriptivos.

La variable primaria de eficacia fue el Índice de Respuesta de LES (SRI, por sus siglas en inglés) en la Semana 52, tal y como se describe en los ensayos intravenosos en adultos. Hubo una mayor proporción de pacientes pediátricos que alcanzaron una respuesta SRI en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo. La respuesta para los componentes individuales de la variable fue consistente con la del SRI (Tabla 4).

Tabla 4. Tasa de respuesta pediátrica en la Semana 52

Respuesta[1]	**Placebo (n = 40)**	**Benlysta 10 mg/kg (n = 53)**
Índice de respuesta LES (SRI) (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes del índice de respuesta de LES		
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,70 (0,66; 4,39)

[1] Los análisis excluyeron a cualquier sujeto al que le faltara una evaluación inicial para cualquiera de los componentes (1 para el placebo).

De entre los pacientes que experimentaron un brote grave, la mediana del día de estudio del primer brote grave fue el Día 150 en el grupo Benlysta y el Día 113 en el grupo placebo. Se observaron brotes graves

en el 17,0 % del grupo Benlysta en comparación con el 35,0 % del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = 18,0 %; hazard ratio = 0,36, IC del 95 %: 0,15; 0,86). Estos datos fueron consistentes con los resultados de los ensayos clínicos intravenosos en adultos.

Usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta de LES juvenil de la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica/Colegio Americano de Reumatología (PRINTO/ACR, por sus siglas en inglés), una mayor proporción de los pacientes pediátricos que recibieron Benlysta demostró mejoría en comparación con aquellos que recibieron placebo (Tabla 5).

Tabla 5. Tasa de respuesta PRINTO/ACR en la Semana 52

	Proporción de pacientes con al menos un 50 % de mejora en cualquiera de los 2 de los 5 componentes[1] y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30 %		**Proporción de pacientes con al menos un 30 % de mejora en 3 de los 5 componentes[1] y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30 %**	
	Placebo **n = 40**	**Benlysta 10 mg/kg** **n = 53**	**Placebo** **n = 40**	**Benlysta 10 mg/kg** **n = 53**
Respuesta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferencia observada vs. Placebo		25,38		25,33
Odds ratio (IC 95 %) vs. Placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

[2] Los cinco componentes de PRINTO/ACR fueron el cambio porcentual en la Semana 52 en: la Evaluación Global de los Padres (en inglés, Parent Global Assessment), PGA, puntuación SELENA SLEDAI, proteinuria de 24 horas, y la puntuación del dominio de funcionamiento físico del Cuestionario sobre la Calidad de Vida Pediátrica – Escala Principal Genérica (en inglés, PedsQL GC).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos subcutáneos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados de 661 pacientes, de los cuales 554 tenían LES y 107 eran sanos, que recibieron Benlysta por vía subcutánea.

Absorción

Benlysta en jeringa precargada se administra por inyección subcutánea.

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad de belimumab fue de aproximadamente el 74 %. La exposición en el estado estacionario se alcanzó después de aproximadamente 11 semanas de administración subcutánea. La concentración sérica máxima (Cmax) de belimumab en el estado estacionario fue de 108 µg/ml.

Distribución

Belimumab se distribuyó a los tejidos con un volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) de aproximadamente 5 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

Tras la administración subcutánea, belimumab tuvo una semivida de eliminación de 18,3 días. El aclaramiento sistémico fue de 204 ml/día.

Estudio de nefritis lúpica

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional en 224 pacientes adultos con nefritis lúpica que recibieron Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa (los Días 0, 14, 28 y, posteriormente, cada 28 días hasta las 104 semanas). En pacientes con nefritis lúpica, debido a la afectación renal, el aclaramiento de belimumab fue inicialmente más alto que el observado en los estudios de LES. Sin embargo, después de 24 semanas de tratamiento y durante el resto del estudio, el aclaramiento y la exposición de belimumab fueron similares a los observados en pacientes adultos con LES que recibieron 10 mg/kg de peso de belimumab por vía intravenosa.

Según la modelización y la simulación de la farmacocinética poblacional, se prevé que las concentraciones medias en el estado estacionario de la administración subcutánea de 200 mg de belimumab una vez a la semana en adultos con nefritis lúpica sean similares a aquellas observadas en adultos con nefritis lúpica que reciben 10 mg/kg de belimumab por vía intravenosa cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: Benlysta 200 mg solución inyectable en jeringa precargada no ha sido evaluada en pacientes pediátricos (ver sección 4.2). Para Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada, los parámetros farmacocinéticos de belimumab administrado por vía subcutánea están basados en un análisis farmacocinético poblacional de 25 pacientes de un estudio farmacocinético de Fase II en pacientes pediátricos con LES que recibieron belimumab por vía subcutánea y en el estudio de Fase II en pacientes pediátricos con LES que recibieron belimumab por vía intravenosa. Tras la administración subcutánea de 200 mg de belimumab en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad [semanalmente (pacientes con un peso ≥ 50 kg), cada 10 días (pacientes con un peso de 30 a < 50 kg) o cada 2 semanas (pacientes con un peso de 15 a < 30 kg)] se estima que la concentración media en estado estacionario de belimumab es similar a la de los pacientes adultos con LES tras la administración subcutánea de 200 mg de belimumab semanalmente, y similar a la de los pacientes pediátricos con LES tras la administración intravenosa de 10 mg/kg de peso de belimumab en los Días 0, 14 y 28, y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces. Se estima que las medias geométricas simuladas en estado estacionario de C_{max}, C_{prom}, C_{min} y AUC (Área bajo la curva, por sus siglas en inglés) (calculadas sobre el intervalo de dosificación) son 124 µg/ml, 119 µg/ml, 111 µg/ml y 834 día•µg/ml para pacientes pediátricos con un peso de ≥ 50 kg que reciben belimumab una vez por semana, 114 µg/ml, 105 µg/ml, 91 µg/ml y 1 051 día•µg/ml para pacientes pediátricos con un peso de 30 a < 50 kg que reciben belimumab cada 10 días, y 119 µg/ml, 103 µg/ml, 79 µg/ml y 1438 día•µg/ml para pacientes pediátricos con un peso de 15 a < 30 kg que reciben belimumab cada 2 semanas.

Pacientes de edad avanzada: Benlysta se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. En el análisis farmacocinético de la población con tratamiento subcutáneo, la edad no afectó la exposición a belimumab. Sin embargo, teniendo en consideración el pequeño número de sujetos ≥ 65 años, no se puede descartar un efecto de la edad de manera concluyente.

Insuficiencia renal: No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, Benlysta fue estudiado en un número limitado de pacientes con LES e insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 60 y < 90 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min), o grave

(aclaramiento de creatinina ≥ 15 y < 30 ml/min): 121 pacientes con insuficiencia renal leve y 30 pacientes con insuficiencia renal moderada recibieron Benlysta por vía subcutánea; 770 pacientes con insuficiencia renal leve, 261 pacientes con insuficiencia renal moderada y 14 pacientes con insuficiencia renal grave recibieron Benlysta por vía intravenosa.

No se observó una reducción clínicamente significativa del aclaramiento sistémico como resultado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la 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/Índice de masa corporal (IMC)*:*

Los efectos del peso corporal y el IMC sobre la exposición a belimumab después de la administración en adultos por vía subcutánea no se consideraron clínicamente significativos. No hubo un impacto significativo sobre la eficacia y la seguridad basados en el peso. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de la dosis en adultos.

Los efectos del peso corporal sobre la exposición a belimumab después de la administración subcutánea en pacientes pediátricos se han determinado utilizando un modelo farmacocinético poblacional. Los pacientes pediátricos con menor peso corporal tienen un menor aclaramiento de belimumab y un menor volumen de distribución, lo que resulta en una mayor exposición. Para asegurar que las exposiciones a belimumab se mantengan dentro de los límites aceptables y sean consistentes en todo el rango de pesos pediátricos, los pacientes con menor peso corporal reciben las dosis de belimumab con menos frecuencia (ver sección 4.2).

Transición de la administración intravenosa a la subcutánea

LES
Los pacientes con LES que pasan de un régimen intravenoso de 10 mg/kg de peso cada 4 semanas a un régimen subcutáneo de 200 mg, utilizando un intervalo de transición de 1 a 4 semanas, presentaron concentraciones séricas de belimumab antes de la primera dosis subcutánea cercanas a la concentración sérica mínima final en estado estacionario que habrían alcanzado con el régimen subcutáneo (ver sección 4.2). Basado en simulaciones de población con parámetros farmacocinéticos, las concentraciones medias de belimumab en el estado estacionario para 200 mg subcutáneos cada semana (en pacientes adultos, y en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y ≥ 50 kg), cada 10 días (en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y 30 a < 50 kg) o cada 2 semanas (en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y de 15 a < 30 kg), fueron similares a 10 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 4 semanas.

Nefritis lúpica
Se prevé que, de acuerdo a las simulaciones de farmacocinética poblacional, una o 2 semanas después de completar las primeras 2 dosis intravenosas, los pacientes con nefritis lúpica que cambien de la administración intravenosa de belimumab 10 mg/kg de peso a la administración subcutánea de 200 mg semanales, alcancen concentraciones séricas medias de belimumab similares a las de aquellos pacientes que reciben belimumab 10 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 4 semanas (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 peso 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 belimumab 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 de toxicidad a dosis repetidas de 6 meses de duración con belimumab a dosis de hasta 50 mg/kg de peso inclusive. 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

Hidrocloruro de arginina
Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Cloruro de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez

3 años.

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.

Una única jeringa precargada de Benlysta se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C por un periodo de hasta 12 horas. La jeringa precargada debe estar protegida de la luz y se debe desechar si no se usa en un periodo de 12 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio tipo 1 con una aguja fija (acero inoxidable) y una tapa para la aguja.

Disponible en envases de 1 jeringa precargada y envases de 4 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al final del prospecto se proporcionan las instrucciones completas para la administración subcutánea de Benlysta en jeringa precargada (ver las instrucciones de uso paso a paso).

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/006 1 jeringa precargada
EU/1/11/700/007 4 jeringas precargadas

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

Fecha de la primera autorización: 13 de julio de 2011
Fecha de la última renovación: 18 de febrero de 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 https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

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 IgG1λ, producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Cada vial contiene 0,6 mg de polisorbato 80.

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Cada vial contiene 2,0 mg de polisorbato 80.

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 a partir de 5 años de edad 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).

Benlysta está indicado en combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica activa (ver secciones 4.2 y 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 se deben administrar 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 las secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, Benlysta se debe administrar en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Se recomienda que los pacientes permanezcan bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las 2 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 y 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).

En pacientes con LES o nefritis lúpica activa, la dosis recomendada de Benlysta es 10 mg/kg de peso los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. El estado del paciente debe evaluarse continuamente.

En pacientes con LES, la interrupción del tratamiento con Benlysta se debe valorar si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

En pacientes con nefritis lúpica activa, Benlysta se debe usar en combinación con corticosteroides y micofenolato o ciclofosfamida para la terapia de inducción, o micofenolato o azatioprina para el mantenimiento.

Transición de la administración intravenosa a la subcutánea

LES
Si un paciente con LES va a cambiar de la administración intravenosa de Benlysta a la administración subcutánea, la primera inyección subcutánea se debe administrar entre 1 y 4 semanas después de la última dosis intravenosa (ver sección 5.2).

Nefritis lúpica
Si un paciente con nefritis lúpica va a cambiar de la administración intravenosa de Benlysta a la administración subcutánea, se recomienda que la primera dosis de 200 mg de la inyección subcutánea se administre entre 1 y 2 semanas después de la última dosis intravenosa. Esta transición puede hacerse en cualquier momento después de completar las 2 primeras dosis intravenosas (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos en pacientes ≥ 65 años de edad son limitados (ver sección 5.1). Benlysta se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada. 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

LES
El régimen posológico recomendado de Benlysta para niños a partir de 5 años de edad es 10 mg/kg de peso en los Días 0, 14, 28, y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración intravenosa de Benlysta en niños menores de 5 años. No se dispone de datos.

Nefritis lúpica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración intravenosa de Benlysta en niños y adolescentes menores de18 años de edad. 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 se debe administrar por perfusión durante 1 hora.

Benlysta no se debe administrar como un bolo intravenoso.

La velocidad de perfusión se puede disminuir o interrumpir si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión se debe interrumpir inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida (ver las 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

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes adultos y pediátricos, y no se recomienda su uso en:

- lupus del sistema nervioso central activo grave (ver sección 5.1)
- VIH

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

Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre la célula B

Los datos disponibles no respaldan la administración concomitante de rituximab con Benlysta en pacientes con LES (ver sección 5.1). Es necesario tener precaución cuando Benlysta se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre las células B.

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 se debe interrumpir y administrar un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2). El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las primeras dos perfusiones; sin embargo, se debe tener 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 se puede administrar 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 adultos, 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 las secciones 4.2 y 4.8). Por tanto, Benlysta se debe administrar en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Se recomienda que los pacientes permanezcan bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las 2 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 varios días 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 cutánea, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

Infecciones

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones en adultos y niños con lupus, incluyendo infecciones oportunistas, y los niños más pequeños pueden tener un mayor riesgo. En estudios clínicos controlados, la incidencia de infecciones graves fue similar en los grupos de Benlysta y placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (p. ej., neumonía y sepsis) con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo (ver sección 4.8). Se debe considerar la vacunación neumocócica antes de iniciar el tratamiento con

Benlysta. No se debe iniciar el tratamiento con Benlysta en pacientes con infecciones activas graves (incluyendo infecciones crónicas graves). Los médicos deben tener precaución y evaluar cuidadosamente si se espera que los beneficios superen a los riesgos cuando consideren el uso de Benlysta en pacientes con antecedentes de infección recurrente. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que contacten con su profesional sanitario si desarrollan síntomas de una infección. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentren en tratamiento con Benlysta deben ser estrechamente monitorizados y se debe considerar cuidadosamente la interrupción del tratamiento inmunosupresor incluyendo Benlysta hasta que la infección se resuelva. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Depresión e ideación suicida

En estudios controlados por vía intravenosa y subcutánea, se han notificado trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidios) de manera más frecuente en pacientes que recibían Benlysta (ver sección 4.8). Los médicos deben valorar el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y su estado psiquiátrico actual antes de iniciar el tratamiento con Benlysta y continuar la monitorización de los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben advertir a los pacientes (y a los cuidadores cuando corresponda) que contacten con un profesional sanitario sobre nuevos síntomas psiquiátricos o el empeoramiento de los mismos. Para los pacientes que desarrollen dichos síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, relacionados con el tratamiento con Benlysta. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de SSJ y NET y se les debe monitorizar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente la administración de Benlysta y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de Benlysta, no se debe restaurar el tratamiento con Benlysta en este paciente en ningún momento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con 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 detectar la aparición de cualquiera de estos nuevos signos o síntomas o un empeoramiento de los mismos y, si estos aparecen, se debe considerar, según esté clínicamente indicado, la derivación del paciente a un neurólogo y medidas diagnósticas adecuadas para la LMP. Si se sospecha LMP se debe suspender el tratamiento inmunosupresor, incluido Benlysta, hasta que la LMP quede descartada. Si se confirma LMP, se debe interrumpir el tratamiento inmunosupresor, incluido Benlysta.

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 Benlysta, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se recomienda precaución cuando se considera el tratamiento con Benlysta en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se considere continuar 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 uterino o cérvix, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

Contenido en polisorbato 80

Este medicamento contiene polisorbato 80 (ver sección 2), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".
Sin embargo, dado que Benlysta en polvo para concentrado se diluye en una solución para perfusión que contiene sodio, esto se debe tener en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio (ver sección 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. La formación de algunas enzimas CYP450 se suprime por un aumento de los niveles de ciertas citoquinas durante la inflamación crónica. Se desconoce si belimumab pudiera ser un modulador indirecto de estas citoquinas. No se puede descartar un riesgo de reducción indirecta de la actividad del CYP por belimumab. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con belimumab, se debe considerar una monitorización de los pacientes tratados con sustratos de CYP con un estrecho índice terapéutico, donde la dosis se ajuste individualmente (por ejemplo, con warfarina).

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. 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 los monos hembras a las que se les administró 150 mg/kg de peso cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se recomienda tomar una decisión sobre si es necesario interrumpir la lactancia o 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. Dada la farmacología de belimumab no es de esperar que se observen efectos perjudiciales en estas actividades. Se recomienda tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Benlysta 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 en adultos

La seguridad de belimumab en pacientes con LES se ha evaluado en tres estudios preautorización de administración por vía intravenosa controlados con placebo y un estudio regional, realizado posteriormente, de administración intravenosa controlado con placebo, un estudio de administración subcutánea controlado con placebo y dos estudios poscomercialización de administración intravenosa controlados con placebo. La seguridad en pacientes con nefritis lúpica activa se ha evaluado en un estudio controlado con placebo y administración por vía intravenosa.

Los resultados descritos en la tabla inferior reflejan la exposición a Benlysta administrado por vía intravenosa en 674 pacientes con LES de los tres estudios clínicos preautorización y en 470 pacientes del estudio regional posterior controlado con placebo (10 mg/kg de peso durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28 y posteriormente cada 28 días hasta 52 semanas) y 556 pacientes con LES expuestos a Benlysta administrado por vía subcutánea (200 mg una vez a la semana hasta las 52 semanas). En algunos pacientes con LES, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la Semana 52. Los resultados reflejan datos adicionales de exposición a Benlysta administrado por vía intravenosa en 224 pacientes con nefritis lúpica activa (10 mg/kg de peso hasta 104 semanas). También están incluidos los datos procedentes de notificaciones poscomercialización.

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 84 % de los pacientes tratados con Benlysta y en el 87 % de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. La reacción adversa notificada más frecuentemente (≥ 5% de los pacientes con LES tratados con Benlysta junto con el tratamiento estándar y en una tasa ≥ 1% mayor que placebo) fue nasofaringitis. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7 % para los pacientes tratados con Benlysta y del 8 % para pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (> 5% de los pacientes con nefritis lúpica activa tratados con Benlysta y con el tratamiento estándar) fueron infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y herpes zóster. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 12,9 % para los pacientes tratados con Benlysta y del 12,9 % para pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas cutáneas graves: se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) relacionados con el tratamiento con Benlysta (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en base a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1 000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10 000 a < 1/1 000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia dada es la más alta observada con cualquiera de las formulaciones.

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones[1]	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario
	Frecuentes	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad[2]
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión
	Poco frecuentes	Comportamiento suicida, ideación suicida
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Migraña
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Reacción local en el lugar de inyección[3], urticaria, erupción cutánea
	Poco frecuentes	Angioedema
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección[2], pirexia

[1] Para mayor información, ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4 “Infecciones”.

[2]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 cutáneas, prurito y disnea. Las ‘reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección’ 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 sistémicas relacionadas con la perfusión o la inyección.
[3] Solamente aplica a la formulación subcutánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos presentados a continuación se agrupan a partir de los tres estudios clínicos preautorización de administración por vía intravenosa (sólo la dosis intravenosa de 10 mg/kg de peso) y el estudio clínico subcutáneo. Las “infecciones” y los “trastornos psiquiátricos” también incluyen datos de un estudio poscomercialización.

Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección y reacciones de hipersensibilidad: Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la administración, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda se pueden producir también varios días después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración intravenosa ocurridas durante los 3 días posteriores a la perfusión fue del 12 % en el grupo que recibió Benlysta y del 10 % en el grupo que recibió placebo, de los que el 1,2 % y 0,3 %, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento.

Infecciones: La incidencia global de las infecciones en los estudios de LES con administración intravenosa y subcutánea previos al registro fue del 63 % en ambos grupos que recibieron Benlysta o 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 infecciones virales del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones bacterianas del tracto urinario. Las infecciones graves se produjeron en el 5 % de los pacientes en ambos grupos que recibieron Benlysta o placebo. Las infecciones oportunistas graves representaron el 0,4 % y el 0 %, respectivamente; las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,7 % de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 1,5 % de los pacientes que recibieron placebo. Algunas infecciones fueron graves o mortales.

Para obtener información sobre las infecciones observadas en pacientes pediátricos con LES, ver la sección de Población pediátrica a continuación.

En el estudio de nefritis lúpica los pacientes estaban recibiendo un tratamiento estándar de base (ver sección 5.1) y la incidencia global de infecciones fue del 82 % en los pacientes que recibieron Benlysta frente al 76 % en los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13,8 % de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 17,0 % de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0,9 % (2/224) de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 0,9 % (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio de seguridad en LES poscomercialización, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración (BEL115467), que evaluó la mortalidad y los acontecimientos adversos específicos en adultos, se produjeron infecciones graves en el 3,7 % de los pacientes que recibieron Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa) frente al 4,1 % de los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (por ejemplo, neumonía y sepsis) en el 0,45 % (9/2002) de los pacientes que fueron tratados con Benlysta frente al 0,15 % (3/2001) de los pacientes que recibieron placebo, mientras que la incidencia de mortalidad debida a cualquier causa fue del 0,50 % (10/2002) frente al 0,40 % (8/2001),

respectivamente. La mayoría de las infecciones mortales se observaron durante las primeras 20 semanas de tratamiento con Benlysta.

Trastornos psiquiátricos: En ensayos clínicos de LES preautorización por vía intravenosa se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,2 % (8/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg de peso y en el 0,4 % (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,6 % (4/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg de peso y en el 0,3 % (2/675) de los pacientes que recibían placebo. Hubo dos suicidios en los pacientes tratados con Benlysta (incluyendo uno que recibía Benlysta 1 mg/kg de peso).

En un estudio de LES poscomercialización, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,0 % (20/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en el 0,3 % (6/2001) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,3 % (7/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en <0,1 % (1/2001) de los pacientes que recibían placebo. La incidencia global de ideación o comportamiento suicida grave o autolesión sin intento de suicidio fue del 0,7 % (15/2002) en pacientes que recibían Benlysta y del 0,2 % (5/2001) en el grupo que recibía placebo. En ningún grupo se notificaron suicidios.

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

En el estudio clínico de LES con administración subcutánea, en el que se excluyeron pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 0,2 % (1/556) de los pacientes que recibían Benlysta y no se notificó ninguno en los pacientes que recibían placebo. En ningún grupo se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con depresión o suicidios.

Leucopenia: La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso en pacientes con LES fue del 3 % en el grupo que recibió Benlysta y del 2 % en el grupo que recibió placebo.

Trastornos gastrointestinales: Los pacientes obesos [Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m^2] con LES tratados con Benlysta administrado por vía intravenosa presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥ 18,5 a ≤ 30 kg/m^2). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en un estudio subcutáneo y en un estudio intravenoso.

En un estudio abierto de 52 semanas en el que 25 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con LES recibieron Benlysta por vía subcutánea con una exposición comparable a la de adultos (200 mg en un intervalo de dosificación establecido basado en el peso corporal), con sus tratamientos concomitantes, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron Benlysta por vía subcutánea fue consistente con el perfil de seguridad conocido para belimumab.

En un estudio controlado con placebo de 52 semanas en el que 53 pacientes (de 6 a 17 años de edad) con LES recibieron Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa en los Días 0, 14, 28, y después cada 28 días, con sus tratamientos concomitantes), no se observaron nuevas señales de seguridad en la población pediátrica a partir de 12 años de edad (n = 43). Los datos de seguridad en niños menores de 12 años de edad (n = 10) son limitados.

Infecciones
Grupo de 5 a 11 años: se notificaron infecciones en 8/10 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 3/3 pacientes que recibieron placebo, y se notificaron infecciones graves en 1/10 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 2/3 pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.4).

Grupo de 12 a 17 años: se notificaron infecciones en 22/43 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 25/37 pacientes que recibieron placebo, y se notificaron infecciones graves en 3/43 pacientes que recibieron Benlysta por vía intravenosa y en 3/37 pacientes que recibieron placebo. En la fase de extensión abierta hubo una infección mortal en un paciente en tratamiento con Benlysta por vía intravenosa.

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 con 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 de peso en humanos por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1, 4 o 10 mg/kg de peso.

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, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG04

Mecanismo de acción

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Belimumab no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, belimumab 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 con Benlysta administrado por vía intravenosa se observaron cambios en los biomarcadores. En los pacientes adultos con LES 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 LES con anticuerpos anti-DNAdc, el 16 % de los pacientes tratados con Benlysta negativizaron los anti-DNAdc en comparación con el 7 % de los pacientes que recibieron placebo en la Semana 52.

En los pacientes con LES con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 38 % y 44 % respectivamente de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 17 % y 18 % respectivamente de los pacientes que recibieron placebo.

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

En un estudio de extensión de LES a largo plazo 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 con LES 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.

En pacientes con nefritis lúpica activa que fueron tratados con Benlysta (10 mg/kg de peso por vía intravenosa) o con placebo, hubo un incremento en los niveles séricos de IgG asociado con una disminución en la proteinuria. Respecto al placebo, se observaron menores incrementos en los niveles séricos de IgG en el grupo tratado con Benlysta, tal y como se esperaba en base al mecanismo de acción conocido de belimumab. En la Semana 104, la mediana del aumento porcentual del nivel de IgG respecto al valor basal fue del 17 % para Benlysta y del 37 % para placebo. La reducción en los niveles de autoanticuerpos, recuento del total de células B circulantes y subpoblaciones de células B, y el aumento del nivel de complemento observados, fueron consistentes con los estudios previos de LES.

En un estudio intravenoso en pacientes pediátricos con LES (de 6 a 17 años de edad), la respuesta farmacodinámica fue consistente con los datos en adultos.

Inmunogenicidad

El análisis de sensibilidad para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo no específico antifármaco (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 antifármaco. En los dos estudios Fase III de LES en adultos, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg de peso y 27 de 559 (4,8 %) pacientes en el grupo de 1 mg/kg de peso fueron positivos a la presencia persistente de anticuerpos antibelimumab. En los estudios Fase III de LES de los sujetos con anticuerpos antibelimumab persistentemente positivos, 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) y 1/4 (25 %) sujetos en el grupo placebo, 1 mg/kg de peso y 10 mg/kg de peso, 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 antibelimumab 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 de peso y 10 mg/kg de peso, respectivamente.

En el estudio de nefritis lúpica en el que 224 pacientes adultos recibieron 10 mg/kg de peso de Benlysta por vía intravenosa, no se detectaron anticuerpos antibelimumab.

En un estudio intravenoso en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con LES (n = 53), ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos antibelimumab.

Eficacia clínica y seguridad

LES

Perfusión intravenosa en adultos
La eficacia de Benlysta administrado por vía intravenosa fue evaluada en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (por sus siglas en inglés, ACR). 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 anticuerpos antinucleares positivos (ANA) (títulos de ANA ≥ 1:80 y/o anti-ADNdc positivos [≥ 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 o 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 o 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[1] (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 273)	Placebo[1] (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg[1] (n = 290)	Placebo[1] (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg[1] (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)

[1]Todos los pacientes recibieron la terapia 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 ≤ 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 Benlysta 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 preespecificados, 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, o pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad, o 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 para los resultados de este ejemplo de un grupo con mayor actividad de la enfermedad. 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**	
Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	**Placebo** **(n = 287)**	**Benlysta** **10 mg/kg** **(n = 305)**
Tasa de respuesta SRI en la Semana 52 (%) Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001) 19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en el complemento y anti-ADNdc) en la Semana 52 (%) Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001) 17,3
Aparición de brotes graves durante 52 semanas: Pacientes que experimentaron un brote grave (%) Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%) Tiempo hasta la aparición de brote grave [Hazard ratio (IC 95 %)]	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 durante las semanas 40 a la 52[1] (%) Diferencia de tratamiento observado vs. placebo (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964) 6,3
Mejora de la puntuación en la escala FACIT de Fatiga desde el inicio hasta la Semana 52 (mediana) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (diferencia media)	1,99	4,21 (p = 0,0048) 2,21
Estudio BLISS-76 solo	**Placebo** **(n = 131)**	**Benlysta** **10 mg/kg** **(n = 134)**
Tasa de respuesta SRI en la Semana 76 (%) Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160) 12,1

[1] Entre pacientes con una dosis de prednisona al inicio > 7,5 mg/día

La eficacia y seguridad de Benlysta en combinación con un ciclo único de rituximab ha sido evaluado en un estudio Fase III de 104 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que incluyeron 292 pacientes (BLISS-BELIEVE). La variable primaria fue la proporción de sujetos con un estado de control de la enfermedad definido con una puntuación SLEDAI-2K ≤ 2, logrado sin inmunosupresores y con corticosteroides a una dosis equivalente de prednisona ≤ 5 mg/día en la Semana 52. Esto se consiguió en el 19,4 % (n = 28/144) de los pacientes tratados con Benlysta en combinación con rituximab y en el 16,7 % (n = 12/72) de los pacientes tratados con Benlysta en combinación con placebo (odds ratio 1,27; IC 95 %: 0,60; 2,71; p = 0,5342). Se observó una mayor frecuencia de acontecimientos adversos (91,7 % frente a 87,5 %), acontecimientos adversos graves (22,2 % frente a 13,9 %) e infecciones graves (9,0 % frente a 2,8 %) en pacientes tratados con Benlysta en combinación con rituximab en comparación con Benlysta en combinación con placebo.

Nefritis lúpica

En el estudio de LES de administración intravenosa, descrito anteriormente, se excluyeron a los pacientes que tenían nefritis lúpica activa grave; sin embargo, el 11 % de los pacientes presentaban afectación del dominio orgánico renal al inicio (de acuerdo la evaluación del índice BILAG A o B). Se ha llevado a cabo el siguiente estudio en nefritis lúpica activa.

La eficacia y seguridad de Benlysta 10 mg/kg de peso administrado por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28, y posteriormente cada 28 días se ha evaluado en un estudio fase III (BEL114054) de 104 semanas, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, en 448 pacientes con nefritis lúpica activa. Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), nefritis lúpica de clase III, IV y/o V demostrada por biopsia y enfermedad renal activa basal que requería tratamiento estándar. El tratamiento estándar incluía corticosteroides, de 0 a 3 administraciones de metilprednisolona (de 500 a 1 000 mg en cada administración), seguido de prednisona oral en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día con una dosis diaria total de ≤ 60 mg/día con el objetivo de reducción a ≤ 10 mg/día en la Semana 24 con:

- micofenolato de mofetilo oral de 1 a 3 g/día o micofenolato sódico oral de 720 a 2160 mg/día para inducción y mantenimiento, o
- ciclofosfamida 500 mg intravenoso cada 2 semanas para 6 perfusiones para inducción seguido de azatioprina oral hasta una dosis de 2 mg/kg/día para mantenimiento.

Este estudio se llevó a cabo en Asia, América del Norte, América del Sur y Europa. La mediana de edad de los pacientes fue de 31 años (rango: de 18 a 77 años); la mayoría (88 %) eran mujeres.

La variable primaria de eficacia fue la Respuesta Principal de Eficacia Renal (PERR, por sus siglas en inglés) en la Semana 104, que se define como la respuesta en la Semana 100 confirmada por una evaluación repetida en la Semana 104 de los siguientes parámetros: cociente proteínas/creatinina urinaria (PPCu) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) y la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe de > 20 % desde el valor anterior al brote.

Las principales variables secundarias incluyeron:

- La Respuesta Renal Completa (RRC) definida como la respuesta en la Semana 100 confirmada por una evaluación repetida a la Semana 104 de los siguientes parámetros: PPCu < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) y TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 o no disminución de la TFGe de > 10 % desde el valor anterior al brote.
- La PERR en la Semana 52.
- El tiempo transcurrido hasta un evento renal o la muerte (se define evento renal como el primer evento de enfermedad renal en estadio terminal, duplicación de la creatinina sérica, empeoramiento renal [un incremento de la proteinuria y/o deterioro de la función renal], o recibir tratamiento prohibido de rescate para la patología renal).

Para considerar a un paciente respondedor a las variables PERR y RRC, la dosis de tratamiento con glucocorticoides se debía reducir a ≤ 10 mg/día a partir de la Semana 24. Para estas variables, los pacientes que interrumpieron el tratamiento de forma temprana, que recibieron medicación no permitida o que abandonaron el estudio de forma temprana fueron considerados no respondedores.

La proporción de pacientes que alcanzaron la PERR en la Semana 104 fue significativamente superior en los pacientes que recibieron Benlysta comparado con aquellos que recibieron placebo. Las principales variables secundarias también mostraron una mejora significativa con Benlysta comparado con el grupo placebo (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de eficacia en pacientes adultos con nefritis lúpica activa

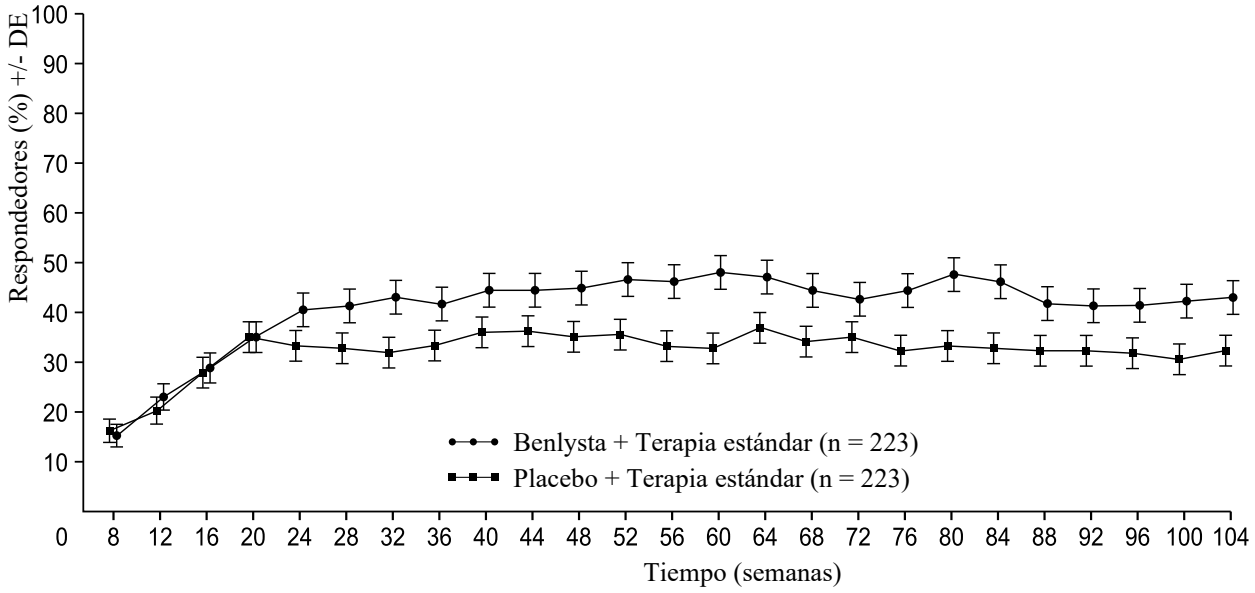
Variable de eficacia	Placebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Diferencia observada vs. placebo	Odds ratio/Hazard ratio vs. placebo (IC 95 %)	Valor-p
PERR en la Semana 104[1] Respondedores	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componentes de la PERR					
Cociente proteínas/creatinina urinaria ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 o sin disminución en la TFGe desde el valor previo al brote de > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Sin fallo terapéutico[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC en la Semana 104[1] Respondedores	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componentes de la RRC					
Cociente proteínas/creatinina urinaria < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 sin disminución en la TFGe desde el valor previo al brote de > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Sin fallo terapéutico[3]	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR en la Semana 52[1] Respondedores	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tiempo hasta evento renal o la muerte[1] Porcentaje de pacientes con evento[2]	28,3 %	15,7 %	-		
Tiempo hasta evento renal [Hazard ratio (IC 95 %)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

[1]PERR en la Semana 104 fue la variable de eficacia principal; RRC en la Semana 104, PERR en la Semana 52 y el tiempo hasta un evento renal o muerte se incluyeron en los análisis de jerarquía estadística preespecificados.
[2]Al excluir las muertes del análisis (1 para Benlysta; 2 para placebo), el porcentaje de pacientes con evento renal fue del 15,2 % para Benlysta comparado con el 27,4 % para placebo (HR = 0,51; IC 95 %: 0,34; 0,78).
[3] Fallo terapéutico: pacientes que tomaron medicación prohibida según el protocolo.

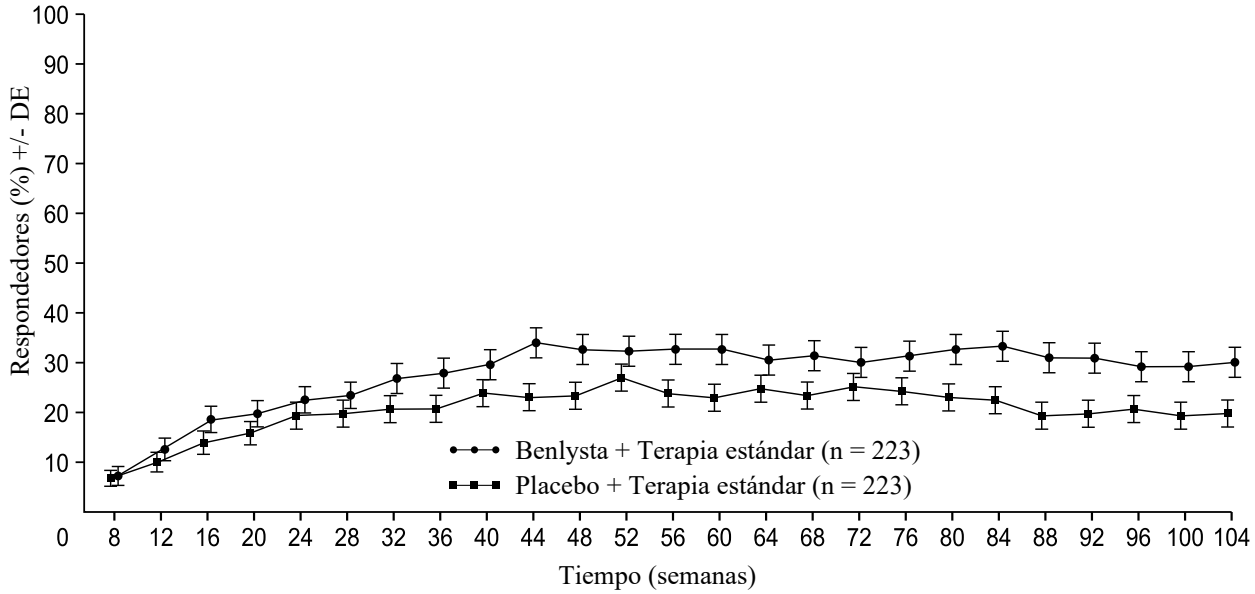
Un porcentaje numéricamente superior de los pacientes que recibieron Benlysta fueron respondedores según PERR a partir de la Semana 24 en comparación con el placebo, y esta diferencia entre los grupos de tratamiento se mantuvo hasta la Semana 104. A partir de la Semana 12, un porcentaje numéricamente superior de pacientes que recibieron Benlysta alcanzaron una RRC en comparación con placebo, y la diferencia numérica se mantuvo hasta la Semana 104 (Figura 1).

Figura 1. Tasas de respuesta en adultos con nefritis lúpica por visita

Respuesta Principal de Eficacia Renal (PERR)

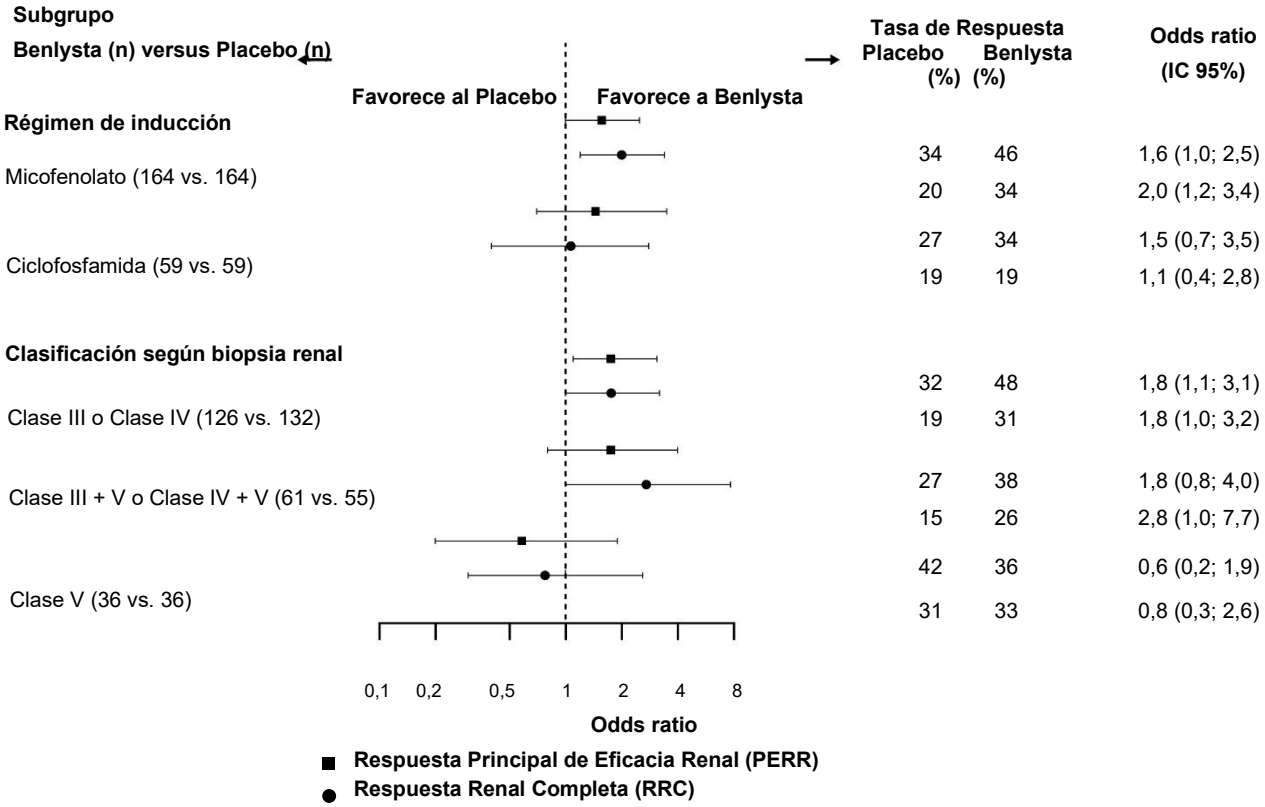


Respuesta Renal Completa (RRC)



En los análisis descriptivos de subgrupos, se evaluaron las principales variables de eficacia (PERR, RRC) según el régimen de inducción utilizado (micofenolato o ciclofosfamida) y la clase de nefritis lúpica según biopsia (Clase III o IV, Clase III + V o Clase IV + V) o Clase V (Figura 2).

Figura 2. Odds ratio de PERR y RRC en la Semana 104 en todos los subgrupos



Edad y raza

Edad
No se observaron diferencias en la eficacia o seguridad en pacientes ≥ 65 años de edad con LES que recibieron Benlysta por vía intravenosa o subcutánea en comparación con la población general en los estudios controlados con placebo. Sin embargo, el número de pacientes ≥ 65 años de edad (62 pacientes para la eficacia y 219 para la seguridad) no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Pacientes de raza negra
Benlysta fue administrado por vía intravenosa a pacientes de raza negra con LES en un estudio de fase III/IV de 52 semanas de duración, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo (EMBRACE). La eficacia fue evaluada en 448 pacientes. La proporción de pacientes de raza negra que alcanzó una respuesta SRI-S2K fue mayor en pacientes que recibían Benlysta, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con placebo. Sin embargo, se obtuvieron resultados consistentes con otros estudios, en pacientes de raza negra con alta actividad de la enfermedad (complemento bajo y anti-ADNdc positivo basal, n = 141) la respuesta SRI-S2K fue del 45,1 % para Benlysta 10 mg/kg de peso en comparación con el 24,0 % para placebo (odds ratio 3,00; IC 95 %: 1,35; 6,68).

Población pediátrica

LES

La seguridad y la eficacia de Benlysta fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas (PLUTO) con 93 pacientes pediátricos con un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR. Los pacientes tenían LES activo, definido con una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI ≥ 6 y autoanticuerpos positivos en el screening, tal y como se describió en los ensayos en adultos. Los pacientes estaban en un régimen de tratamiento para el LES estable (tratamiento estándar) y tenían criterios de inclusión similares a los de los estudios en adultos. Se excluyeron del estudio los pacientes que tenían nefritis lúpica activa grave, lupus del SNC activo grave, inmunodeficiencia primaria, deficiencia de IgA, o infecciones agudas o crónicas que requirieran tratamiento. El estudio se llevó a cabo en los EE.UU, Sudamérica, Europa y Asia. La mediana de edad de los pacientes fue de 15 años (rango de 6 a 17 años). En el grupo de 5 a 11 años (n = 13), el rango de puntuación SELENA-SLEDAI osciló de 4 a 13, y en el grupo de 12 a 17 años (n = 79) la puntuación SELENA-SLEDAI osciló de 4 a 20. La mayoría de los pacientes (94,6 %) eran de sexo femenino. El estudio no tenía suficiente potencia para realizar comparaciones estadísticas y todos los datos son descriptivos.

La variable primaria de eficacia fue el Índice de Respuesta de LES (SRI, por sus siglas en inglés) en la Semana 52, tal y como se describe en los ensayos intravenosos en adultos. Hubo una mayor proporción de pacientes pediátricos que alcanzaron una respuesta SRI en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo. La respuesta para los componentes individuales de la variable primaria fue consistente con la del SRI (Tabla 4).

Tabla 4. Tasa de respuesta pediátrica en la Semana 52

Respuesta[1]	**Placebo (n = 40)**	**Benlysta 10 mg/kg (n = 53)**
Índice de Respuesta de LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes del Índice de Respuesta de LES		
Porcentaje de pacientes con una reducción en SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el Índice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (IC 95 %) vs. placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (95 % CI) vs placebo		1,70 (0,66; 4,39)

[1] Los análisis excluyeron a cualquier sujeto al que le faltara una evaluación inicial para cualquiera de los componentes (1 para el placebo).

De entre los pacientes que experimentaron un brote grave, la mediana del día de estudio del primer brote grave fue el Día 150 en el grupo Benlysta y el Día 113 en el grupo placebo. Se observaron brotes graves en el 17,0 % del grupo Benlysta en comparación con el 35,0 % del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = 18,0 %; hazard ratio = 0,36, IC 95 %: 0,15; 0,86). Estos datos fueron consistentes con los resultados de los ensayos clínicos intravenosos en adultos.

Usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta de LES juvenil de la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica/Colegio Americano de Reumatología (PRINTO/ACR, por sus siglas en inglés), una mayor proporción de los pacientes pediátricos que recibieron Benlysta demostró una mejoría en los pacientes en comparación con el placebo (Tabla 5).

Tabla 5. Tasa de respuesta PRINTO/ACR en la Semana 52

	Proporción de pacientes con al menos un 50 % de mejora en cualquiera de los 2 de los 5 componentes[1] y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30 %		**Proporción de pacientes con al menos un 30 % de mejora en 3 de los 5 componentes[1] y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30 %**	
	Placebo n = 40	**Benlysta 10 mg/kg n = 53**	**Placebo n = 40**	**Benlysta 10 mg/kg n = 53**
Respuesta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferencia observada vs. Placebo		25,38		25,33
Odds ratio (IC 95 %) vs. Placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

[1]Los cinco componentes de PRINTO/ACR fueron el cambio porcentual en la Semana 52 en: la Evaluación Global de los Padres (en inglés, Parent Global Assessment), PGA, puntuación SELENA SLEDAI,

proteinuria de 24 horas, y la puntuación del dominio de funcionamiento físico del Cuestionario sobre la Calidad de Vida Pediátrica – Escala Principal Genérica (en inglés, PedsQL GC).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos intravenosos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes con LES que recibieron Benlysta 10 mg/kg de peso 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 de distribución en el estado estacionario (Vss) de aproximadamente 5 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).

Estudio de nefritis lúpica

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional en 224 pacientes adultos con nefritis lúpica que recibieron Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa (los Días 0, 14, 28 y, posteriormente, cada 28 días hasta las 104 semanas). En pacientes con nefritis lúpica, debido a la afectación renal, el aclaramiento de belimumab fue inicialmente más alto que el observado en los estudios de LES. Sin embargo, después de 24 semanas de tratamiento y durante el resto del estudio, el aclaramiento y la exposición de belimumab fueron similares a los observados en pacientes adultos con LES que recibieron Benlysta 10 mg/kg de peso por vía intravenosa.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: Los parámetros farmacocinéticos están basados en estimaciones de parámetros individuales de un análisis farmacocinético poblacional de 53 sujetos de un estudio en pacientes pediátricos con LES. Tras la administración intravenosa de 10 mg/kg de peso de Benlysta en los Días 0, 14, 28 y después a intervalos de 4 semanas, las exposiciones a belimumab fueron similares entre los sujetos pediátricos y adultos con LES. Los valores medios geométricos de C_{max}, C_{min} y AUC (Área bajo la curva, por sus siglas en inglés) en estado estacionario fueron 305 µg/ml, 42 µg/ml y 2569 días•µg/ml en el grupo de 5 a 11 años, y 317 µg/ml, 52 µg/ml, and 3 126 días x µg/ml en el grupo de 12 a 17 años (n = 43).

Pacientes de edad avanzada: 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 ≥ 65 años, 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 belimumab. 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 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 farmacocinética (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/Índice de masa 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 belimumab 10 mg/kg de peso 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.

Transición de la administración intravenosa a la subcutánea

LES
Los pacientes con LES que pasan de un régimen intravenoso de 10 mg/kg de peso cada 4 semanas a un régimen subcutáneo de 200 mg, utilizando un intervalo de transición de 1 a 4 semanas, presentaron concentraciones séricas de belimumab antes de la primera dosis subcutánea cercanas a la concentración sérica mínima final en estado estacionario que habrían alcanzado con el régimen subcutáneo (ver sección 4.2). Basado en simulaciones de población con parámetros farmacocinéticos, las concentraciones medias de belimumab en el estado estacionario para 200 mg subcutáneos cada semana (en pacientes adultos, y en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y ≥ 50 kg), cada 10 días (en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y 30 a < 50 kg) o cada 2 semanas (en pacientes pediátricos de 5 a menos de 18 años de edad y de 15 a < 30 kg), fueron similares a 10 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 4 semanas.

Nefritis lúpica
Se prevé que, de acuerdo a las simulaciones de farmacocinética poblacional, una o 2 semanas después de completar las primeras 2 dosis intravenosas, los pacientes con nefritis lúpica que cambien de la administración intravenosa de belimumab 10 mg/kg de peso a la administración subcutánea de 200 mg semanales, alcancen concentraciones séricas medias de belimumab similares a las de aquellos pacientes que reciben belimumab 10 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 4 semanas (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 peso 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 belimumab 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 50 mg/kg de peso inclusive. 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 (E 330)
Citrato de sodio (E 331)
Sacarosa
Polisorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilidades

Benlysta 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 Ringer lactato solución para perfusión, 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 entre 10 y 15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15 ºC y 25 ºC).

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 inyección para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

El flujo de agua para inyección debe dirigirse ser dirigido 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 opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

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 Ringer lactato solución para perfusión. Para pacientes cuyo peso corporal sea menor o igual a 40 kg, se pueden utilizar bolsas de perfusión con 100 ml de estos diluyentes, siempre que la concentración resultante de belimumab en la bolsa de perfusión no exceda los 4 mg/ml.

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 (o 100 ml) de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45 %) o Ringer lactato solución para perfusión, 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.

<u>Preparación de la solución de 400 mg para perfusión</u>

Reconstitución
La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Dejar el vial entre 10 y 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 inyección para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

El flujo de agua para inyección debe ser dirigido 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 opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

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 Ringer lactato solución para perfusión.

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 Ringer lactato solución para perfusión, 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 o 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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/001 1 vial – 120 mg
EU/1/11/700/002 1 vial – 400 mg

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 https://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

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

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Small Scale Manufacturing (SSM) Facility
9910 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Estados Unidos

O

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

O

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
República de Corea

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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 cualquier actualización posterior 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 titular de la autorización de comercialización (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).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – PLUMA(S) PRECARGADA(S)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada

belimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml de la pluma precargada contiene 200 mg de belimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además: hidrocloruro de arginina, histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada

1 pluma precargada
4 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

PRESIONE AQUÍ PARA ABRIR

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublín 24, Irlanda

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/003 1 pluma precargada
EU/1/11/700/004 4 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

benlysta pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR – Envase múltiple que contiene 12 plumas precargadas (**3 envases de 4** plumas precargadas) **con blue box**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada

belimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml de la pluma precargada contiene 200 mg de belimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además: hidrocloruro de arginina, histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada.

Envase múltiple: 12 plumas precargadas (3 estuches de 4 plumas precargadas).
No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

benlysta pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ESTUCHE – PLUMA PRECARGADA -Envase múltiple que contiene 12 plumas precargadas (**3 envases de 4** plumas precargadas) **sin blue box**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada

belimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml de la pluma precargada contiene 200 mg de belimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además: hidrocloruro de arginina, histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada.

4 plumas precargadas. Subunidad de un envase múltiple.
No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

benlysta pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Benlysta 200 mg inyectable

belimumab
SC
Subcutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE – JERINGA(S) PRECARGADA(S)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

belimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml de la jeringa precargada contiene 200 mg de belimumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además: hidrocloruro de arginina, histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada
4 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

PRESIONE AQUÍ PARA ABRIR

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublín 24, Irlanda

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/006 1 jeringa precargada
EU/1/11/700/007 4 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

benlysta jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Benlysta 200 mg inyectable

belimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

belimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido cítrico monohidrato (E 330), citrato de sodio (E 331), sacarosa, polisorbato 80 (E 433)

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublín 24, Irlanda

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/001

13. NÚMERO DE LOTE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA 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

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

belimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido cítrico monohidrato (E 330), citrato de sodio (E 331), sacarosa, polisorbato 80 (E 433)

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublín 24, Irlanda

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/700/002

13. NÚMERO DE LOTE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

belimumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada
belimumab

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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- 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 empezar a usar Benlysta
3. Cómo usar Benlysta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Benlysta
6. Contenido del envase e información adicional
   Instrucciones de uso paso a paso de la pluma precargada

1. Qué es Benlysta y para qué se utiliza

Benlysta como inyección subcutánea es un medicamento utilizado para el tratamiento del lupus (lupus eritematoso sistémico, LES) en adultos (a partir de 18 años de edad) y niños (de 5 a18 años de edad y con un peso mínimo de 15 kg) cuya enfermedad sigue siendo muy activa a pesar del tratamiento estándar. Benlysta también se utiliza en combinación con otros medicamentos para tratar a adultos (a partir de 18 años de edad) con nefritis lúpica activa (inflamación del riñón asociada con el lupus).

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 empezar a usar Benlysta

No use Benlysta

- si es **alérgico** a belimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
  ➔ **Informe a su médico** si cree que esto puede sucederle a usted.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Benlysta:

- si tiene una **infección** actual o crónica o si contrae infecciones a menudo. Su médico decidirá si se le puede administrar Benlysta
- si está planeando **vacunarse** o le han vacunado en los últimos 30 días. Algunas vacunas no se deben administrar justo antes o durante el tratamiento con Benlysta
- si el lupus afecta a su **sistema nervioso**
- si tiene **VIH** o niveles **bajos de inmunoglobulinas**
- si tiene, o ha tenido, **hepatitis B** o **C**
- si le han realizado un **trasplante de órgano** o un **trasplante de médula ósea** o de **células madre**
- si ha padecido **cáncer**
- si alguna vez ha desarrollado una **erupción cutánea grave** o **descamación de la piel, formación de ampollas** y/o **úlceras en la boca** tras usar Benlysta.

➔ **Informe a su médico** si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias.

Depresión y suicidio
Ha habido notificaciones de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio, incluyendo suicidios durante el tratamiento con Benlysta. Informe a su médico si tiene antecedentes de estas afecciones. Si experimenta nuevos síntomas o empeoramiento de los mismos en cualquier momento:

➔ **Póngase en contacto con su médico o vaya inmediatamente al hospital.**

Si se siente deprimido o tiene pensamientos de autolesión o suicidas, le podría resultar útil contárselo a un familiar o amigo cercano y pedirles que lean este prospecto. Podría pedirles que le cuenten si observan cambios en su estado de ánimo o comportamiento.

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica relacionados con el tratamiento con Benlysta.

➔ **Deje de usar Benlysta y busque atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas descritos en la sección 4.**

Esté atento a síntomas importantes
Las personas que toman medicamentos que afectan a su sistema inmunitario pueden estar más expuestas al desarrollo de infecciones, incluyendo una infección cerebral rara pero grave llamada *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP).

➔ **Lea la información "Aumento del riesgo de infección cerebral" en la sección 4 de este prospecto.**

Para mejorar la trazabilidad de este medicamento, usted y su profesional sanitario deberían registrar el número de lote de Benlysta. Se recomienda que anote esta información por si se le requiere en el futuro.

Niños y adolescentes
La pluma precargada de Benlysta para inyección subcutánea no está destinada a ser utilizada en el tratamiento de LES en niños menores de 5 años de edad o con un peso inferior a 15 kg.

La pluma precargada de Benlysta para inyección subcutánea no está destinada a ser utilizada en el tratamiento de nefritis lúpica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Benlysta

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, si ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está siendo tratado con medicamentos que afecten a su sistema inmunitario, incluyendo cualquier medicamento que afecte a sus células B (para tratar el cáncer o enfermedades inflamatorias).

El uso de estos medicamentos en combinación con Benlysta puede hacer que su sistema inmunitario sea menos eficaz. Esto podría aumentar el riesgo de sufrir una infección grave.

Embarazo y lactancia

Anticoncepción para mujeres que se podrían quedar embarazadas

- **Utilice un método anticonceptivo fiable** mientras esté en tratamiento con Benlysta y al menos durante 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

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 puede usar Benlysta.
- **Si se queda embarazada** mientras está siendo tratada con Benlysta, informe a su médico.

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
Benlysta puede tener efectos adversos que pueden hacerle menos capaz de conducir o utilizar máquinas.

Benlysta contiene polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,1 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

Benlysta contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Benlysta

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Benlysta se debe inyectar bajo la piel siguiendo el calendario prescrito por su médico.

Cuánto usar

Lupus eritematoso sistémico

Adultos
La dosis recomendada es 200 mg (contenido completo de una pluma) una vez por semana.

Niños y adolescentes a partir de 5 años de edad
La dosis recomendada para niños y adolescentes a partir de 5 años de edad se basa en el peso como se muestra a continuación:

Peso corporal	Dosis recomendada
50 kg o más	200 mg (contenido completo de una pluma) una vez a la semana
de 30 kg a menos de 50 kg	200 mg (contenido completo de una pluma) una vez cada 10 días
de 15 kg a menos de 30 kg	200 mg (contenido completo de una pluma) una vez cada 2 semanas

Nefritis lúpica

Sólo adultos
La dosis recomendada puede variar. Su médico le indicará la dosis adecuada para usted, que puede ser:

- una dosis de 200 mg (el contenido completo de una pluma) una vez a la semana
  o
- una dosis de 400 mg (el contenido completo de dos plumas en un día) una vez a la semana durante 4 semanas. Posteriormente, la dosis recomendada es 200 mg (el contenido completo de una pluma) una vez a la semana.

Si desea cambiar su día de dosificación
Administre una dosis en el nuevo día (incluso si el tiempo desde su última dosis es menor de lo habitual). Continúe con el nuevo calendario a partir de ese día.

Inyección de Benlysta
Su médico o enfermero le mostrará a usted o a su cuidador cómo inyectar Benlysta. La primera inyección con la pluma precargada de Benlysta será supervisada por su médico o enfermero en el centro médico. Después de haber sido entrenado sobre cómo usar la pluma, su médico o enfermero le indicará cuándo usted o su cuidador pueden empezar a administrar el medicamento sin su supervisión. Su médico o enfermero también le indicará a qué signos y síntomas debe estar atento al utilizar Benlysta, ya que se pueden producir reacciones alérgicas graves (ver *"Reacciones alérgicas"* en la sección 4).

Para niños menores de 10 años de edad, la pluma precargada de Benlysta debe ser inyectada por un médico, enfermero o cuidador cualificado.

Benlysta se inyecta debajo de la piel en el área del estómago (abdomen) o en la parte superior de la pierna (muslo).

La inyección subcutánea de Benlysta no se debe inyectar en una vena (por *vía intravenosa*).

Al final de este prospecto se proporcionan las instrucciones para el uso de la pluma precargada.

Si usa más Benlysta del que debe
Si esto sucede, contacte inmediatamente con su médico o enfermero, quien le vigilará para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos y tratar estos síntomas si fuera necesario. Si es posible, muéstreles el envase o este prospecto.

Si olvidó usar Benlysta
Inyecte la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y luego continúe con su calendario semanal normal como de costumbre o comience un nuevo calendario semanal a partir del día en que inyectó la dosis olvidada.
Si no se ha dado cuenta de que ha olvidado una dosis hasta el momento de la siguiente dosis, simplemente inyecte su siguiente dosis como estaba planeado.

Interrupción del tratamiento con Benlysta
Su médico decidirá si necesita dejar de usar Benlysta.

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de usar Benlysta y busque atención médica inmediatamente si observa alguno de los siguientes síntomas de una reacción cutánea grave:
- manchas rojizas en el tronco con forma circular o de diana, a menudo con ampollas en su centro, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). Estos efectos adversos se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones alérgicas -obtenga ayuda médica inmediatamente
Benlysta puede causar una reacción relacionada con la inyección o una reacción alérgica (*hipersensibilidad*). Estos son efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas). Pueden ser ocasionalmente graves (poco frecuentes, afectando hasta 1 de cada 100 personas) y poner en riesgo la vida del paciente. Es más probable que estas reacciones adversas graves se produzcan durante el primer o segundo día de tratamiento con Benlysta, pero pueden retrasarse y ocurrir varios días después.

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas de una reacción alérgica o reacción relacionada con la inyección **consulte a su médico o enfermero inmediatamente o acuda al servicio de Urgencias de su hospital más cercano**:
- hinchazón de la cara, labios, boca o lengua
- sibilancias, dificultad para respirar o respiración difícil
- erupción cutánea
- sarpullido con picor o abultamientos (habones).

En raras ocasiones, también se pueden producir reacciones tardías menos graves a Benlysta, generalmente de 5 a 10 días después de la inyección. Incluyen síntomas tales como erupción cutánea, sensación de malestar, cansancio, dolores musculares, dolor de cabeza o hinchazón de la cara.
Si experimenta estos síntomas, especialmente si identifica dos o más a la vez:
➔ **Informe a su médico o enfermero.**

Infecciones
Benlysta puede hacer que tenga más probabilidad de contraer infecciones, incluyendo infección del tracto urinario y de las vías respiratorias. Estas infecciones son muy frecuentes y pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas. Algunas infecciones pueden ser graves y de forma poco frecuente pueden causar la muerte.

Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas de una infección:
- fiebre y/o escalofríos
- tos, problemas respiratorios
- diarrea, vómitos
- escozor al orinar; orinar frecuentemente
- piel caliente, roja o dolorosa o lesiones cutáneas en su cuerpo.

➔ **Informe a su médico o enfermero inmediatamente.**

Depresión y suicidio
Ha habido notificaciones de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio durante el tratamiento con Benlysta. La depresión puede afectar hasta 1 de cada 10 personas, la ideación suicida o intentos de suicidio puede afectar hasta 1 de cada 100 personas. Si se siente deprimido, tiene pensamientos de autolesión u otros pensamientos preocupantes o está deprimido y nota que empeora o desarrolla nuevos síntomas:

➔ **Póngase en contacto con su médico o vaya inmediatamente al hospital.**

Aumento del riesgo de infección cerebral
Los medicamentos que debilitan su sistema inmunitario, como Benlysta, pueden aumentar el riesgo de contraer una infección cerebral rara pero grave y potencialmente mortal llamada *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP).

Los síntomas de la LMP incluyen:
- pérdida de memoria
- problemas para pensar
- dificultad para hablar o caminar
- pérdida de visión.

➔ **Informe a su médico inmediatamente** si tiene alguno de estos síntomas o problemas similares que hayan durado varios días.

Si ya tenía estos síntomas antes de comenzar el tratamiento con Benlysta:

➔ **Informe a su médico inmediatamente** si experimenta algún cambio en estos síntomas.

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes
Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:
- infecciones bacterianas (*ver apartado "infecciones" arriba*).

Efectos adversos frecuentes
Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:
- temperatura alta o fiebre
- reacciones en el lugar de inyección, por ejemplo: erupción cutánea, enrojecimiento, picor o hinchazón de la piel donde se ha inyectado Benlysta
- sarpullido con picor, abultamientos (habones), erupción cutánea
- niveles bajos de glóbulos blancos (se pueden ver en los análisis de sangre)
- infección de nariz, garganta o estómago
- dolor en las manos o pies
- migraña
- sensación de malestar, diarrea.

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.

Una única pluma precargada se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo máximo de 12 horas, siempre que esté protegida de la luz. Una vez retirada de la nevera, la pluma **debe ser utilizada en las siguientes 12 horas o desechada**.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Benlysta
El principio activo es belimumab.

Cada ml de la pluma precargada contiene 200 mg de belimumab.

Los demás componentes son hidrocloruro de arginina, histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, agua para inyección. Ver la sección 2 para más información sobre polisorbato 80 y contenido en sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase
Benlysta se suministra como una solución, de incolora a ligeramente amarilla, en una pluma precargada de 1 ml de un solo uso.

Disponible en envases de 1 o 4 plumas precargadas en cada envase y envases múltiples que incluyen 12 plumas precargadas (3 envases de 4 plumas precargadas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

Responsable de la fabricación
GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
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

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

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

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

Instrucciones de uso paso a paso de la pluma precargada

Una vez por semana: para adultos y niños de 5 a menos de 18 años de edad y con un peso de 50 kg o más.

Una vez cada 10 días: para niños de 5 a menos de 18 años de edad y con un peso de 30 kg a menos de 50 kg.

Una vez cada dos semanas: para niños de 5 a menos de 18 años de edad y con un peso de 15 kg a menos de 30 kg.

Leer estas secciones primero

Siga estas instrucciones sobre cómo usar la pluma precargada correctamente. El no seguir estas instrucciones puede afectar el correcto funcionamiento de la pluma precargada. Además, necesitará recibir entrenamiento sobre cómo usar la pluma precargada.

Benlysta es **solamente** para administrar **bajo la piel** (*subcutáneo*).

Para mejorar la trazabilidad de este medicamento, usted y su profesional sanitario deberían registrar el número de lote de Benlysta. Se recomienda que anote esta información por si se le requiere en el futuro.

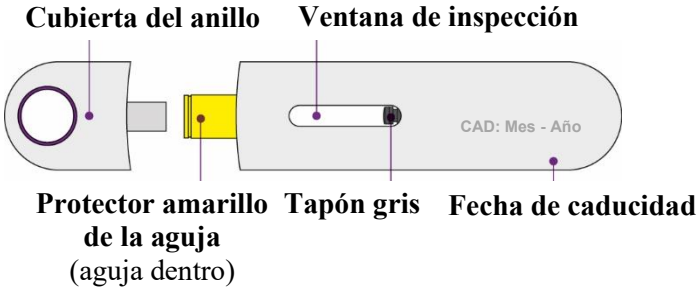
Conservación

- Mantener refrigerado hasta 30 minutos antes de su uso.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Mantener alejado del calor y de la luz solar.
- **No** congelar. Si la pluma precargada se ha congelado, **no** usar la pluma incluso si se ha descongelado.
- **No** usar y **no** guardarlo de nuevo en la nevera si se ha dejado a temperatura ambiente más de 12 horas.

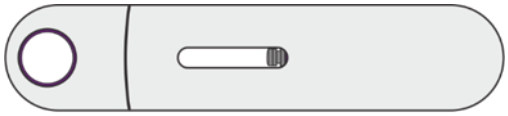
Precauciones

- La pluma precargada se debe utilizar sólo una vez y luego desecharse.
- **No** comparta su pluma precargada de Benlysta con otra persona.
- **No** agitar.
- **No** usar si se ha caído sobre una superficie dura.
- **No** retire la cubierta del anillo hasta justo antes de la inyección.

Partes de la pluma precargada de Benlysta



Materiales que necesita para la inyección



Pluma precargada de Benlysta

Toallita con alcohol
(no incluido)

Gasa o bola de algodón
(no incluida)

1. Reúna y revise los materiales

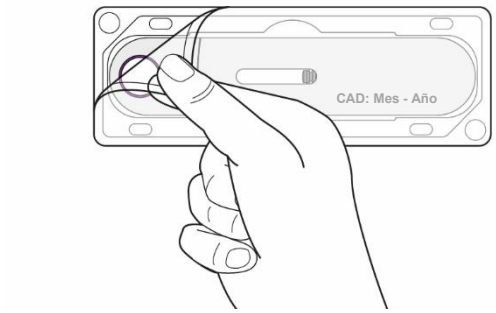
Reúna los materiales

- Saque de la nevera una bandeja sellada que contenga la pluma precargada.
- Coloque las plumas precargadas restantes de nuevo en la nevera.
- Encuentre una superficie cómoda, bien iluminada y limpia y coloque los siguientes materiales a su alcance:
    - pluma precargada de Benlysta
    - toallita con alcohol (*no incluido en el envase*)
    - gasa o bola de algodón (*no incluida en el envase*)
    - contenedor con una tapa ajustada para la eliminación de la pluma (*no incluido en el envase*).
- **No** realice la inyección si no tiene todos los materiales mencionados.

Saque la pluma precargada

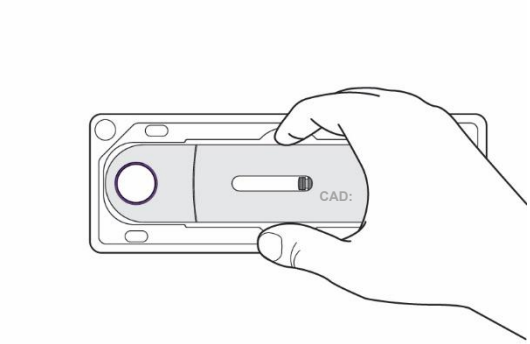
- Despegue la película desde la esquina de la bandeja (*Figura 1*).

Figura 1



- Sujetando el centro de la pluma precargada (cerca de la ventana de inspección), retire cuidadosamente la pluma precargada de la bandeja (*Figura 2*).

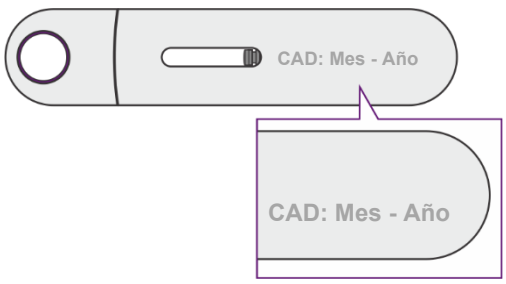
Figura 2



Revise la fecha de caducidad

- Compruebe la fecha de caducidad en la pluma precargada (*Figura 3*).

Figura 3



- **No usar** la pluma si la fecha de caducidad ya ha pasado.

2. Prepare e inspeccione la pluma precargada

Permita que llegue a la temperatura ambiente

- Deje la pluma en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos (*Figura 4*). Inyectar Benlysta frío puede conllevar más tiempo y puede resultar incómodo.

Figura 4

- **No** caliente la pluma de ninguna otra manera. Por ejemplo, en el microondas, agua caliente o luz solar directa.

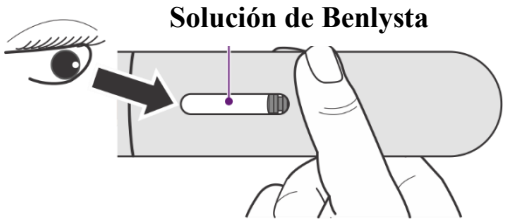
- **No** retire la cubierta del anillo durante este paso.

Inspeccione la solución de Benlysta

- Mire en la ventana de inspección para comprobar que la solución de Benlysta es de incolora a ligeramente amarilla (*Figura 5*).

    - Es normal ver una o más burbujas de aire en la solución.

Figura 5



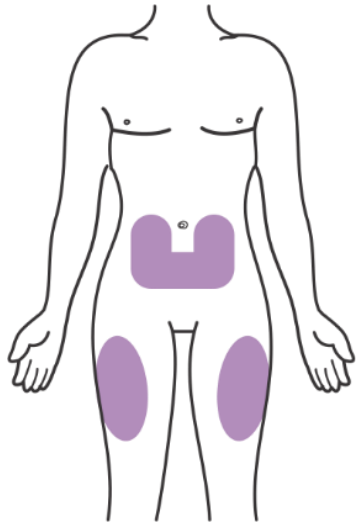
- **No** use la pluma si la solución parece turbia, decolorada o tiene partículas.

3. Elija y limpie la zona de inyección

Elija el lugar de la inyección

- Elija un lugar para la inyección (abdomen o muslo) como se ve en la *Figura 6*.

Figura 6

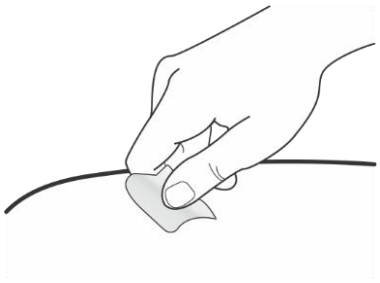


- Si necesita 2 inyecciones para completar su dosis, deje al menos 5 cm (2 pulgadas) entre cada inyección si usa la misma zona.
- **No** inyectar siempre en el mismo sitio. Esto es para evitar que la piel se endurezca.
- **No** inyectar en áreas donde la piel esté sensible, magullada, roja o dura.
- **No** inyectar alrededor de 5 cm del ombligo.

Limpie la zona de inyección

- Lávese las manos.
- Limpie la zona donde se vaya a poner inyección con una toallita impregnada en alcohol (*Figura 7*). Deje que la piel se seque al aire.

Figura 7



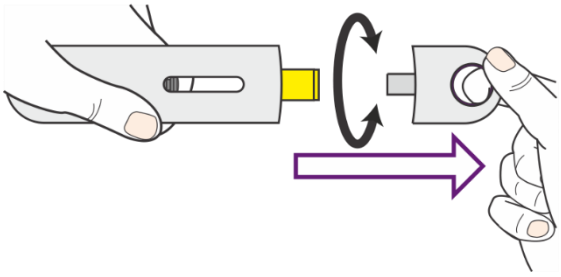
- **No** toque esta zona de nuevo antes de administrar la inyección.

4. Prepárese para la inyección

Retire la cubierta.

- **No** quite la cubierta hasta inmediatamente antes de la inyección.
- Retire la cubierta tirando de ella o girándola. La cubierta puede ser girada a favor o en contra de las agujas del reloj (*Figura 8*).

Figura 8

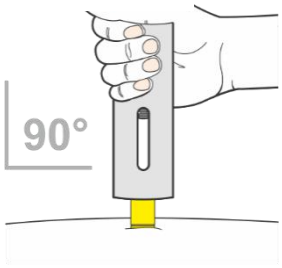


- **No** vuelva a colocar la cubierta en la pluma.

Coloque la pluma

- Sujete la pluma cómodamente para que pueda ver la ventana de inspección. Esto es importante para que pueda confirmar que se ha administrado una dosis completa (*Figura 9*).

Figura 9



- Si es necesario, alise el lugar de inyección tirando o estirando la piel.
- Coloque la pluma directamente sobre el punto de inyección (en un ángulo de 90). Asegúrese de que el protector amarillo de la aguja está pegado a la piel.

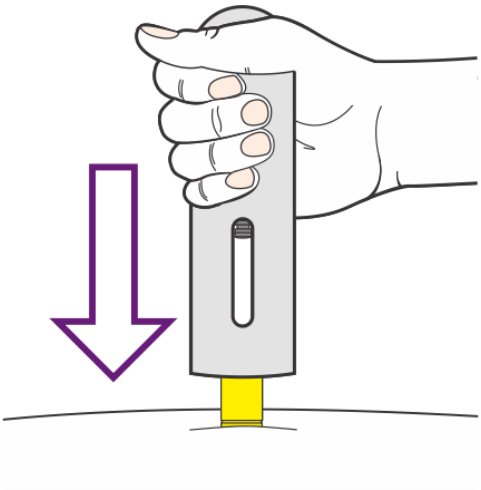
5. Inyecte Benlysta y compruebe

Inicie la inyección

- Presione firmemente la pluma todo lo que pueda hacia abajo en el lugar de inyección y manténgala presionada (*Figura 10*).

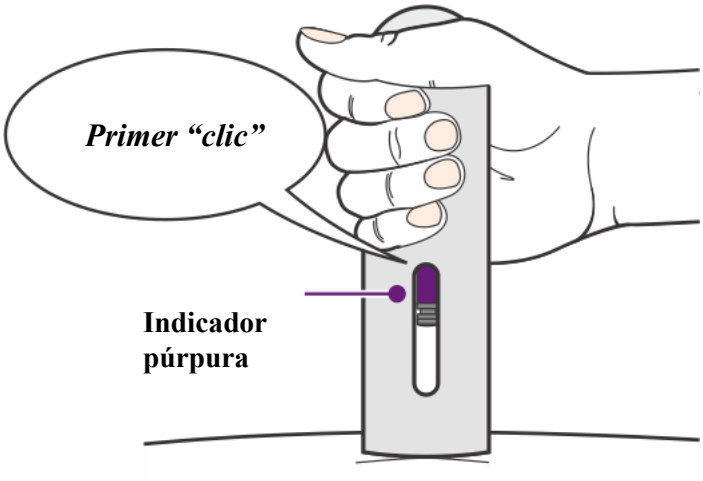
- Esto insertará la aguja e iniciará la inyección.

Figura 10



- Puede escuchar un primer "clic" al comienzo de la inyección. Verá que el indicador púrpura comienza a moverse por la ventana de inspección (*Figura 11*).

Figura 11

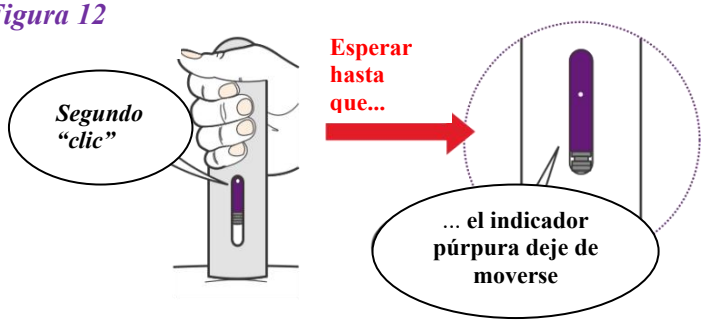


Complete la inyección

- Continúe sosteniendo la pluma hacia abajo hasta que el indicador púrpura haya dejado de moverse.

  - Puede escuchar un segundo "clic" unos segundos antes de que el indicador púrpura deje de moverse (*Figura 12*).

Figura 12



- La inyección puede tardar hasta 15 segundos en completarse.

- Cuando la inyección esté completa, levante la pluma del lugar de la inyección.

Compruebe la zona de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre en el lugar de la inyección.

- Si es necesario, presione con una bola de algodón o con una gasa en el lugar de inyección.
- **No** frote el lugar de la inyección.

6. Deseche la pluma usada

Deseche la pluma usada

- **No** vuelva a colocar la cubierta en la pluma.

- Deseche la pluma usada y la cubierta en un contenedor con una tapa ajustada.

- Solicite información a su médico o farmacéutico sobre cómo deshacerse adecuadamente de una pluma o de un contenedor de plumas usadas.

- **No** recicle ni tire la pluma o el contenedor de plumas usadas en la basura doméstica.

Prospecto: información para el usuario

Benlysta 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
belimumab

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.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- 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 empezar a usar Benlysta
3. Cómo usar Benlysta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Benlysta
6. Contenido del envase e información adicional
   Instrucciones de uso paso a paso de la jeringa precargada

1. Qué es Benlysta y para qué se utiliza

Benlysta como inyección subcutánea es un medicamento utilizado para el tratamiento del lupus (lupus eritematoso sistémico, LES) en adultos (a partir de 18 años de edad) cuya enfermedad sigue siendo muy activa a pesar del tratamiento estándar. Benlysta también se utiliza en combinación con otros medicamentos para tratar a adultos (a partir de 18 años de edad) con nefritis lúpica activa (inflamación del riñón asociada con el lupus).

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 empezar a usar Benlysta

No use Benlysta

- si es **alérgico** a belimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
  ➔ **Informe a su médico** si cree que esto puede sucederle a usted.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Benlysta:

- si tiene una **infección** actual o crónica o si contrae infecciones a menudo. Su médico decidirá si se le puede administrar Benlysta

- si está planeando **vacunarse** o le han vacunado en los últimos 30 días. Algunas vacunas no se deben administrar justo antes o durante el tratamiento con Benlysta
- si el lupus le afecta al **sistema nervioso**
- si tiene **VIH** o niveles **bajos de inmunoglobulinas**
- si tiene, o ha tenido, **hepatitis B** o **C**
- si le han realizado un **trasplante de órgano** o un **trasplante de médula ósea** o de **células madre**
- si ha padecido **cáncer**
- si alguna vez ha desarrollado una **erupción cutánea grave** o **descamación de la piel, formación de ampollas** y/o **úlceras en la boca** tras usar Benlysta.

➔ **Informe a su médico** si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias.

Depresión y suicidio
Ha habido notificaciones de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio, incluyendo suicidios durante el tratamiento con Benlysta. Informe a su médico si tiene antecedentes de estas afecciones. Si experimenta nuevos síntomas o empeoramiento de los mismos en cualquier momento:

➔ **Póngase en contacto con su médico o vaya inmediatamente al hospital.**

Si se siente deprimido o tiene pensamientos de autolesión o suicidas, le podría resultar útil contárselo a un familiar o amigo cercano y pedirles que lean este prospecto. Podría pedirles que le cuenten si observan cambios en su estado de ánimo o comportamiento.

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica relacionados con el tratamiento con Benlysta.

➔ **Deje de usar Benlysta y busque atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas descritos en la sección 4.**

Esté atento a síntomas importantes
Las personas que toman medicamentos que afectan a su sistema inmunitario pueden estar más expuestas al desarrollo de infecciones, incluyendo una infección cerebral rara pero grave llamada *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP).

➔ **Lea la información "Aumento del riesgo de infección cerebral" en la sección 4 de este prospecto.**

Para mejorar la trazabilidad de este medicamento, usted y su profesional sanitario deberían registrar el número de lote de Benlysta. Se recomienda que anote esta información por si se le requiere en el futuro.

Niños y adolescentes
La jeringa precargada de Benlysta para inyección subcutánea no está destinada a ser utilizada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Benlysta

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, si ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está siendo tratado con medicamentos que afecten a su sistema inmunitario, incluyendo cualquier medicamento que afecte a sus células B (para tratar el cáncer o enfermedades inflamatorias).

El uso de estos medicamentos en combinación con Benlysta puede hacer que su sistema inmunitario sea menos eficaz. Esto podría aumentar el riesgo de sufrir una infección grave.

Embarazo y lactancia

Anticoncepción para mujeres que se podrían quedar embarazadas

- **Utilice un método anticonceptivo fiable** mientras esté en tratamiento con Benlysta y al menos durante 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

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 puede usar Benlysta.
- **Si se queda embarazada** mientras está siendo tratada con Benlysta, informe a su médico.

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
Benlysta puede tener efectos adversos que pueden hacerle menos capaz de conducir o utilizar máquinas.

Benlysta contiene polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,1 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted tiene cualquier alergia conocida.

Benlysta contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Benlysta

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Benlysta se debe inyectar bajo la piel el mismo día de cada semana.

Cuánto usar

Adultos (a partir de 18 años)

Lupus eritematoso sistémico
La dosis recomendada es de 200 mg (contenido completo de una jeringa) una vez por semana.

Nefritis lúpica
La dosis recomendada puede variar. Su médico le indicará la dosis adecuada para usted, que puede ser:

- una dosis de 200 mg (el contenido completo de una jeringa) una vez a la semana
  o
- una dosis de 400 mg (el contenido completo de dos jeringas en un día) una vez a la semana durante 4 semanas. Posteriormente, la dosis recomendada es de 200 mg (el contenido completo de una jeringa) una vez a la semana.

Si desea cambiar su día de dosificación:
Administre una dosis en el nuevo día (incluso si ha pasado menos de una semana desde su última dosis). Continúe con el nuevo calendario semanal a partir de ese día.

Inyección de Benlysta
Su médico o enfermero le mostrará a usted o a su cuidador cómo inyectar Benlysta. La primera inyección con la jeringa precargada de Benlysta será supervisada por su médico o enfermero en el centro médico. Después de haber sido entrenado sobre cómo usar la jeringa, su médico o enfermero le indicará cuándo usted o su cuidador pueden empezar a administrar el medicamento sin su supervisión. Su médico o enfermero también le indicará a qué signos y síntomas debe estar atento al utilizar Benlysta, ya que se pueden producir reacciones alérgicas graves (ver "*Reacciones alérgicas*" en la sección 4).

Benlysta se inyecta debajo de la piel en el área del estómago (abdomen) o en la parte superior de la pierna (muslo).

La inyección subcutánea de Benlysta no se debe inyectar en una vena (*por vía intravenosa*).

Al final de este prospecto se proporcionan las instrucciones para el uso de la jeringa precargada.

Si usa más Benlysta del que debe
Si esto sucede, contacte inmediatamente con su médico o enfermero, quien le vigilará para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos y tratar estos síntomas si fuera necesario. Si es posible, muéstreles el envase o este prospecto.

Si olvidó usar Benlysta
Inyecte la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y luego continúe con su calendario semanal normal como de costumbre o comience un nuevo calendario semanal a partir del día en que inyectó la dosis olvidada.
Si no se ha dado cuenta de que ha olvidado una dosis hasta el momento de la siguiente dosis, simplemente inyecte su siguiente dosis como estaba planeado.

Interrupción del tratamiento con Benlysta
Su médico decidirá si necesita dejar de usar Benlysta.

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de usar Benlysta y busque atención médica inmediatamente si observa alguno de los siguientes síntomas de una reacción cutánea grave:
- manchas rojizas en el tronco con forma circular o de diana, a menudo con ampollas en su centro, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). Estos efectos adversos se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones alérgicas -obtenga ayuda médica inmediatamente
Benlysta puede causar una reacción relacionada con la inyección o una reacción alérgica (*hipersensibilidad*). Estos son efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas). Pueden ser ocasionalmente graves (poco frecuentes, afectando hasta 1 de cada 100 personas) y poner en riesgo la vida del paciente. Es más probable que estas reacciones adversas graves se produzcan durante el primer o segundo día de tratamiento con Benlysta, pero pueden retrasarse y ocurrir varios días después.

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas de una reacción alérgica o reacción relacionada con la inyección **consulte a su médico o enfermero inmediatamente** o **acuda al servicio de Urgencias de su hospital más cercano**:
- hinchazón de la cara, labios, boca o lengua
- sibilancias, dificultad para respirar o respiración difícil
- erupción cutánea
- sarpullido con picor o abultamientos (habones).

En raras ocasiones, también se pueden producir reacciones tardías menos graves a Benlysta, generalmente de 5 a 10 días después de la inyección. Incluyen síntomas tales como erupción cutánea, sensación de malestar, cansancio, dolores musculares, dolor de cabeza o hinchazón de la cara.
Si experimenta estos síntomas, especialmente si identifica dos o más a la vez:

➔ **Informe a su médico o enfermero.**

Infecciones
Benlysta puede hacer que tenga más probabilidad de contraer infecciones, incluyendo infección del tracto urinario y de las vías respiratorias. Estas infecciones son muy frecuentes y pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas. Algunas infecciones pueden ser graves y de forma poco frecuente pueden causar la muerte.

Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas de una infección:
- fiebre y/o escalofríos
- tos, problemas respiratorios
- diarrea, vómitos
- escozor al orinar, orinar frecuentemente
- piel caliente, roja o dolorosa o lesiones cutáneas en su cuerpo.

➔ **Informe a su médico o enfermero inmediatamente.**

Depresión y suicidio
Ha habido notificaciones de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio durante el tratamiento con Benlysta. La depresión puede afectar hasta 1 de cada 10 personas, la ideación suicida o intentos de suicidio puede afectar hasta 1 de cada 100 personas. Si se siente deprimido, tiene pensamientos de autolesión u otros pensamientos preocupantes o está deprimido y nota que empeora o desarrolla nuevos síntomas:

➔ **Póngase en contacto con su médico o vaya inmediatamente al hospital.**

Aumento del riesgo de infección cerebral
Los medicamentos que debilitan su sistema inmunitario, como Benlysta, pueden aumentar el riesgo de contraer una infección cerebral rara pero grave y potencialmente mortal llamada *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP).

Los síntomas de la LMP incluyen:
- pérdida de memoria
- problemas para pensar
- dificultad para hablar o caminar
- pérdida de visión.

➔ **Informe a su médico inmediatamente** si tiene alguno de estos síntomas o problemas similares que hayan durado varios días.

Si ya tenía estos síntomas antes de comenzar el tratamiento con Benlysta:

➔ **Informe a su médico inmediatamente** si experimenta algún cambio en estos síntomas.

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:
- infecciones bacterianas (*ver apartado "infecciones" arriba*).

Efectos adversos frecuentes
Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:
- temperatura alta o fiebre
- reacciones en el lugar de inyección, por ejemplo: erupción cutánea, enrojecimiento, picor o hinchazón de la piel donde se ha inyectado Benlysta
- sarpullido con picor, abultamientos (habones), erupción cutánea
- niveles bajos de glóbulos blancos (se pueden ver en los análisis de sangre)
- infección de nariz, garganta o estómago
- dolor en las manos o pies
- migraña
- sensación de malestar, diarrea.

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.

Una única jeringa precargada se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo máximo de 12 horas, siempre que esté protegida de la luz. Una vez retirada de la nevera, la jeringa **debe ser utilizada en las siguientes 12 horas o desechada**.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Benlysta
El principio activo es belimumab.

Cada ml de la jeringa precargada contiene 200 mg de belimumab.

Los demás componentes son hidrocloruro de arginina, histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, agua para inyección. Ver la sección 2 para más información sobre polisorbato 80 y contenido en sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase
Benlysta se suministra como una solución, de incolora a ligeramente amarilla, en una jeringa precargada de 1 ml de un solo uso, con sistema de protección.

Disponible en envases de 1 o 4 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

Responsable de la fabricación
GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
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

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

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

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/ , y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

Instrucciones de uso paso a paso de la jeringa precargada

Una vez por semana: solo para adultos

Leer estas sección primero

Siga estas instrucciones sobre cómo usar la jeringa precargada correctamente. El no seguir estas instrucciones puede afectar el correcto funcionamiento de la jeringa precargada. Además, necesitará recibir entrenamiento sobre cómo usar la jeringa precargada.

Benlysta es **solamente** para administrar **bajo la piel** (*subcutáneo*).

Para mejorar la trazabilidad de este medicamento, usted y su profesional sanitario deberían registrar el número de lote de Benlysta. Se recomienda que anote esta información por si se le requiere en el futuro.

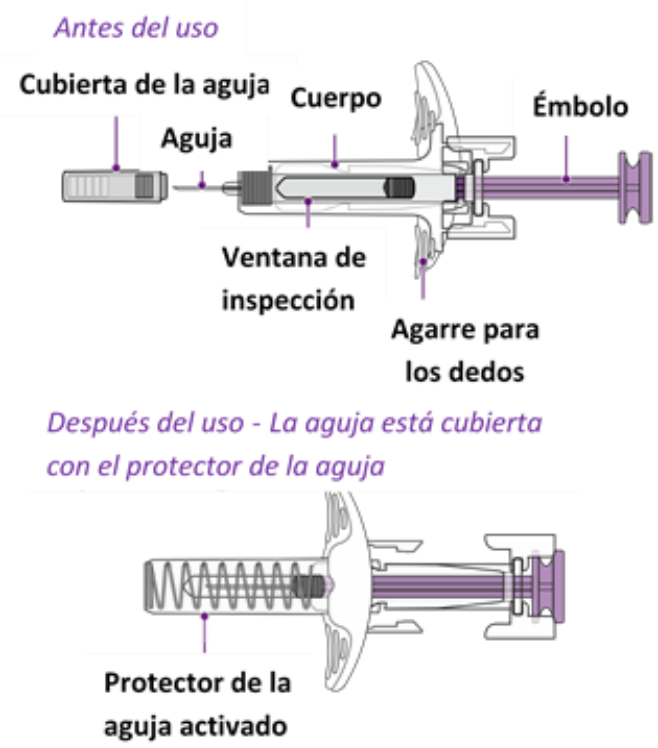
Conservación

- Mantener refrigerado hasta 30 minutos antes de su uso.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Mantener alejado del calor y de la luz solar.
- **No** congelar. Si la jeringa precargada se ha congelado, **no** usar la jeringa incluso si se ha descongelado.
- **No** usar y **no** colocarlo de nuevo en la nevera si se ha dejado a temperatura ambiente más de 12 horas.

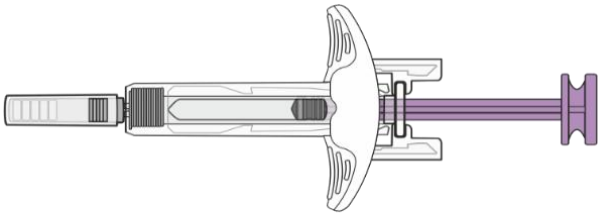
Precauciones

- La jeringa precargada se debe utilizar sólo una vez y luego desecharse.
- **No** comparta su jeringa precargada de Benlysta con otra persona.
- **No** agitar.
- **No** usar si se ha caído sobre una superficie dura.
- **No** retire la cubierta de la aguja hasta justo antes de la inyección**.**

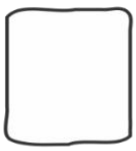
Partes de la jeringa precargada de Benlysta



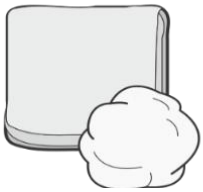
Materiales que necesita para la inyección



Jeringa precargada Benlysta



Toallita con alcohol
(no incluido)



Gasa o bola de algodón
(no incluida)

1. Reúna y revise los materiales

Reúna los suministros

- Saque de la nevera una bandeja sellada que contenga la jeringa precargada.
- Coloque las jeringas precargadas restantes de nuevo en la nevera.
- Encuentre una superficie cómoda, bien iluminada y limpia y coloque los siguientes materiales a su alcance:

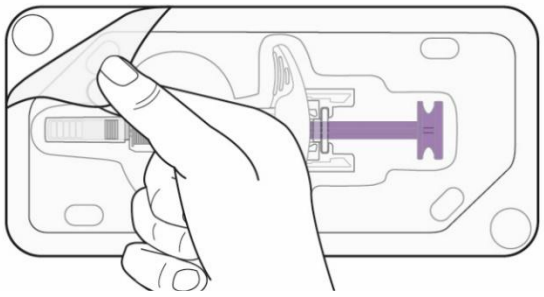
- jeringa precargada de Benlysta
- toallita con alcohol (*no incluido en el envase*)
- gasa o bola de algodón (*no incluida en el envase*)
- contenedor con una tapa ajustada para la eliminación de la pluma (*no incluido en el envase*).

- **No** realice la inyección si no tiene todos los materiales mencionados.

Saque la jeringa precargada

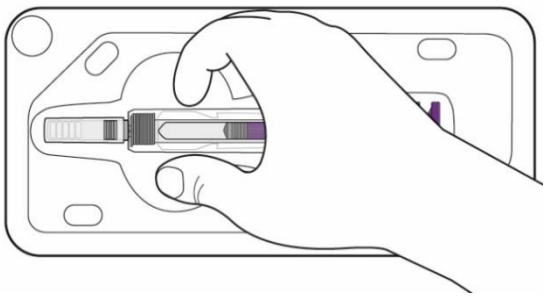
- Despegue la película desde la esquina de la bandeja (*Figura 1*).

Figura 1



- Sujetando el centro de la jeringa precargada (cerca de la ventana de inspección), retire cuidadosamente la jeringa precargada de la bandeja (*Figura 2*).

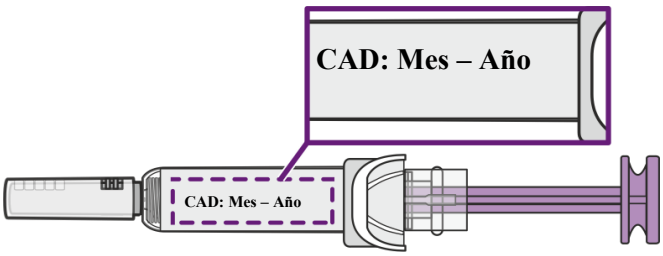
Figura 2



Revise la fecha de caducidad

- Compruebe la fecha de caducidad en la jeringa precargada (*Figura 3*).

Figura 3



- **No** usar la jeringa si la fecha de caducidad ya ha pasado.

2. Prepare e inspeccione la jeringa precargada

Permita que llegue a la temperatura ambiente

- Deje la jeringa en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos (*Figura 4*). Inyectar Benlysta fría puede llevar más tiempo y puede ser incómodo.

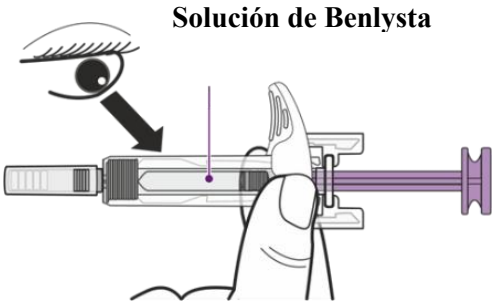
Figura 4

- **No** caliente la jeringa de ninguna otra manera. Por ejemplo, en el microondas, agua caliente o luz solar directa.
- **No** retire la cubierta de la aguja durante este paso.

Inspeccione la solución de Benlysta

- Mire en la ventana de inspección para comprobar que la solución de Benlysta es de incolora a ligeramente amarilla (*Figura 5*).
    - Es normal ver una o más burbujas de aire en la solución.

Figura 5



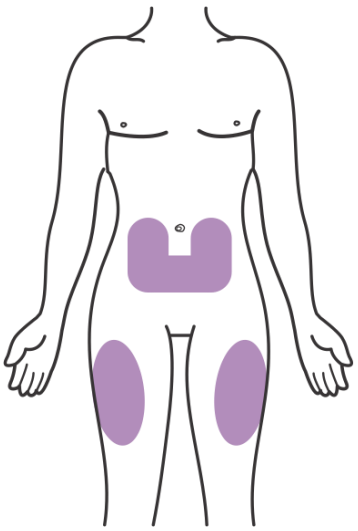
- **No** use la jeringa si la solución parece turbia, decolorada o tiene partículas.

3. Elija y limpie la zona de inyección

Elija el lugar de la inyección

- Elija un lugar para la inyección (abdomen o muslo) como se ve en la *Figura 6*.

Figura 6

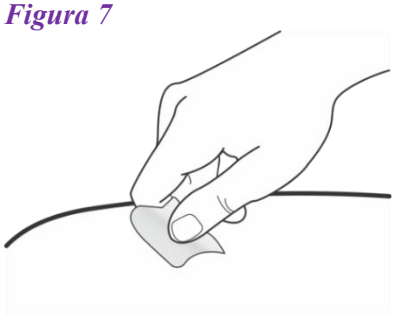


- Si necesita 2 inyecciones para completar su dosis, deje al menos 5 cm (2 pulgadas) entre cada inyección si está usando la misma zona.
- **No** inyectar siempre en el mismo sitio. Esto es para evitar que la piel se endurezca.
- **No** inyectar en áreas donde la piel esté sensible, magullada, roja o dura.
- **No** inyectar alrededor de 5 cm del ombligo.

Limpie la zona de inyección

- Lávese las manos
- Limpie la zona donde se vaya a poner la inyección con una toallita impregnada en alcohol (*Figura 7*). Deje que la piel se seque al aire.

Figura 7



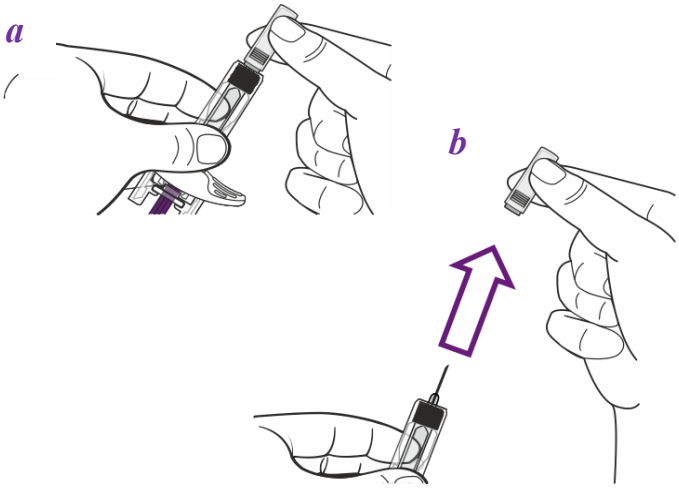
- **No** toque esta zona de nuevo antes de administrar la inyección.

4. Prepárese para la inyección

Retire la cubierta de la aguja

- **No** quite la cubierta de la aguja hasta inmediatamente antes de la inyección.
- Sostenga la jeringa precargada por el cuerpo y con la aguja mirando en dirección contraria a usted (*Figura 8a*).
- Retire la cubierta de la aguja tirando de ella directamente (*Figura 8b*).

Figura 8



- Puede ver una gota de líquido al final de la aguja. Esto es normal.

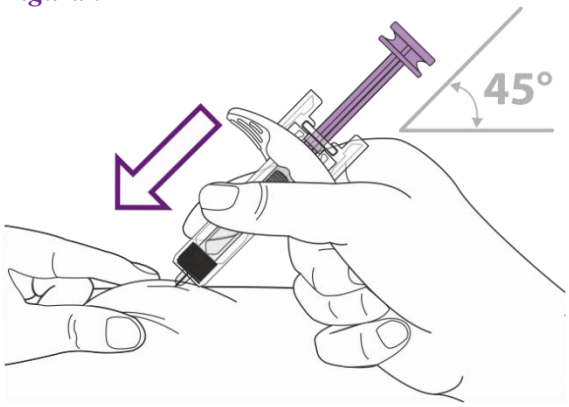
- **No** deje que la aguja toque ninguna superficie.
- **No** expulsar las burbujas de aire de la jeringa.
- **No** vuelva a colocar la cubierta de la aguja en la jeringa

5. Inyecte Benlysta e inspeccione

Inserte la aguja

- Sujete la jeringa con una mano.
- Use su mano libre para pellizcar suavemente la piel alrededor del lugar de la inyección (*Figura 9*).
- Inserte la aguja entera en el área pellizcada de la piel con un ligero ángulo (45º), usando un movimiento similar a un dardo.

Figura 9

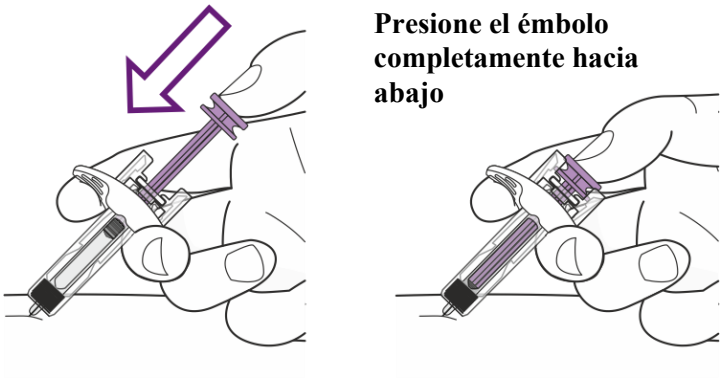


- Después de que la aguja esté completamente insertada, suelte la piel pellizcada.

Complete la inyección

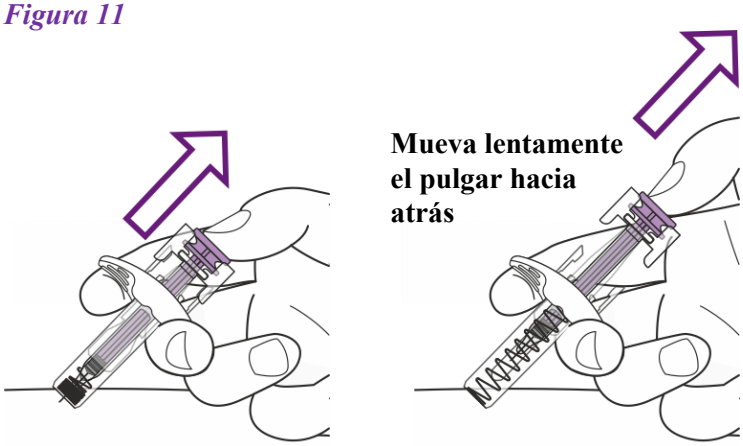
- Presione el émbolo completamente hasta que se inyecte toda la solución (*Figura 10*).

Figura 10



- Manteniendo la jeringa, mueva lentamente el pulgar hacia atrás, permitiendo que el émbolo se eleve (*Figura 11*).
    - La aguja se eleva automáticamente en el protector de la aguja.

Figura 11



Inspeccione la zona de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre en el lugar de la inyección.

- Si es necesario, presione con una bola de algodón o con una gasa en el lugar de la inyección.
- **No** frote el lugar de la inyección.

6. Deseche la jeringa usada

Deseche la jeringa usada

- Deseche la jeringa usada y la cubierta de la aguja en un contenedor con una tapa ajustada.

- Solicite información a su médico o farmacéutico sobre cómo deshacerse adecuadamente de una jeringa o de un contenedor de jeringas usadas.

- **No** recicle ni tire la jeringa o el contenedor de jeringas usadas en la basura doméstica.

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

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 como perfusión es un medicamento utilizado para el tratamiento del lupus (lupus eritematoso sistémico, LES) en adultos y niños (a partir de 5 años de edad) cuya enfermedad sigue siendo muy activa a pesar del tratamiento estándar. Benlysta también se utiliza en combinación con otros medicamentos para tratar a adultos (a partir de 18 años de edad) con nefritis lúpica activa (inflamación del riñón asociada con el lupus).

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 administrar Benlysta

- si es **alérgico** a belimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
  ➔ **Informe a su médico** si cree que esto puede sucederle a usted

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de que le administren Benlysta:

- si tiene una **infección** actual o crónica o si contrae infecciones a menudo (ver sección 4). Su médico decidirá si se le puede administrar Benlysta
- si está planeando **vacunarse** o le han vacunado en los últimos 30 días. Algunas vacunas no se deben administrar justo antes o durante el tratamiento con Benlysta

- si el lupus le afecta al **sistema nervioso**
- si tiene **VIH** o niveles **bajos de inmunoglobulinas**
- si tiene, o ha tenido, **hepatitis B** o **C**
- si le han realizado un **trasplante de órgano** o un **trasplante de médula ósea** o de **células madre**
- si ha padecido **cáncer**
- si alguna vez ha desarrollado una **erupción cutánea grave** o **descamación de la piel, formación de ampollas** y/o **úlceras en la boca** tras usar Benlysta.

➔ **Informe a su médico** si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias.

Depresión y suicidio
Ha habido notificaciones de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio, incluyendo suicidios durante el tratamiento con Benlysta. Informe a su médico si tiene antecedentes de estas afecciones. Si experimenta nuevos síntomas o empeoramiento de los mismos en cualquier momento:

➔ **Póngase en contacto con su médico o vaya inmediatamente al hospital.**

Si se siente deprimido o tiene pensamientos de autolesión o suicidas, le podría resultar útil contárselo a un familiar o amigo cercano y pedirles que lean este prospecto. Podría pedirles que le cuenten si observan cambios en su estado de ánimo o comportamiento.

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica relacionados con el tratamiento con Benlysta.

➔ **Deje de usar Benlysta y busque atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas descritos en la sección 4.**

Esté atento a síntomas importantes
Las personas que toman medicamentos que afectan a su sistema inmunitario pueden estar más expuestas al desarrollo de infecciones, incluyendo una infección cerebral rara pero grave, llamada *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP).

➔ **Lea la información "Aumento del riesgo de infección cerebral" en la sección 4 de este prospecto.**

Para mejorar la trazabilidad de este medicamento, usted y su profesional sanitario deberían registrar el número de lote de Benlysta. Se recomienda que anote esta información por si se le requiere en el futuro.

Niños y adolescentes
Este medicamento no está indicado para el uso en:
- niños menores de 5 años (con LES)
- niños y adolescentes (menores de 18 años) con nefritis lúpica activa

Otros medicamentos y Benlysta

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos, si ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está siendo tratado con medicamentos que afecten a su sistema inmunitario, incluyendo cualquier medicamento que afecte a sus células B (para tratar el cáncer o enfermedades inflamatorias).

El uso de estos medicamentos en combinación con Benlysta puede hacer que su sistema inmunitario sea menos eficaz. Esto podría aumentar el riesgo de sufrir una infección grave.

Embarazo y lactancia

Anticoncepción para mujeres que se podrían quedar embarazadas

- **Utilice un método anticonceptivo fiable** mientras esté en tratamiento con Benlysta y al menos durante 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

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 se queda embarazada** mientras está siendo tratada con Benlysta, informe a su médico.

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
Benlysta puede tener efectos adversos que pueden hacerle menos capaz de conducir o utilizar máquinas.

Benlysta contiene polisorbato 80
Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión: Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada vial.

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión: Este medicamento contiene 2,0 mg de polisorbato 80 en cada vial.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tiene cualquier alergia conocida

Benlysta contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Sin embargo, antes de que le administren Benlysta a usted o a su hijo, este se mezcla con una solución que contiene sodio. Hable con su médico si usted o su hijo están siguiendo una dieta baja en sal.

3. Cómo se administra Benlysta

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

Adultos y niños (a partir de 5 años de edad)
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.

Deje de usar Benlysta y busque atención médica inmediatamente si observa alguno de los siguientes síntomas de una reacción cutánea grave:
- manchas rojizas en el tronco con forma circular o de diana, a menudo con ampollas en su centro, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). Estos efectos adversos se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones alérgicas -obtenga ayuda médica inmediatamente
Benlysta puede causar una reacción relacionada con la perfusión o una reacción alérgica (*hipersensibilidad*). Estos son efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas). Pueden ser ocasionalmente graves (poco frecuentes, afectando hasta 1 de cada 100 personas), y poner en riesgo la vida del paciente. Es más probable que estas reacciones adversas graves se produzcan durante el primer o segundo día de tratamiento con Benlysta, pero pueden retrasarse y ocurrir varios días después.

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas de una reacción alérgica o reacción relacionada con la perfusión **consulte a su médico o enfermero inmediatamente o acuda al servicio de Urgencias de su hospital más cercano**:
- hinchazón de la cara, labios, boca o lengua
- sibilancias, dificultad para respirar o respiración difícil
- erupción cutánea
- sarpullido con picor o abultamientos (habones).

En raras ocasiones, también se pueden producir reacciones tardías menos graves a Benlysta, generalmente de 5 a 10 días después de la perfusión.
Incluyen síntomas tales como erupción cutánea, sensación de malestar, cansancio, dolores musculares, dolor de cabeza o hinchazón de la cara.
Si experimenta estos síntomas, especialmente si identifica dos o más a la vez:
➔ **Informe a su médico o enfermero.**

Infecciones
Benlysta puede hacer que tenga más probabilidad de contraer infecciones, incluyendo infección del tracto urinario y de las vías respiratorias, los niños más pequeños pueden tener un mayor riesgo. Estas infecciones son muy frecuentes y pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas. Algunas infecciones pueden ser graves y de forma poco frecuente pueden causar la muerte.

Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas de una infección:
- Fiebre y/o escalofríos
- tos, problemas respiratorios
- diarrea, vómitos
- escozor al orinar, orinar frecuentemente
- piel caliente, roja o dolorosa o lesiones cutáneas en su cuerpo.

➔ **Informe a su médico o enfermero inmediatamente.**

Depresión y suicidio
Ha habido notificaciones de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio durante el tratamiento con Benlysta. La depresión puede afectar hasta 1 de cada 10 personas, la ideación suicida o intentos de suicidio puede afectar hasta 1 de cada 100 personas. Si se siente deprimido, tiene pensamientos de autolesión u otros pensamientos preocupantes o está deprimido y nota que empeora o desarrolla nuevos síntomas:

➔ **Póngase en contacto con su médico o vaya inmediatamente al hospital.**

Aumento del riesgo de infección cerebral
Los medicamentos que debilitan su sistema inmunitario, como Benlysta, pueden aumentar el riesgo de contraer una infección cerebral rara pero grave y potencialmente mortal llamada *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP).

Los síntomas de la LMP incluyen:
- pérdida de memoria
- problemas para pensar
- dificultad para hablar o caminar
- pérdida de visión.

➔ **Informe a su médico inmediatamente** si tiene alguno de estos síntomas o problemas similares que hayan durado varios días.

Si ya tenía estos síntomas antes de comenzar el tratamiento con Benlysta:

➔ **Informe a su médico inmediatamente** si experimenta algún cambio en estos síntomas.

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes
Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:
- infecciones bacterianas (*ver apartado "infecciones" arriba*).

Efectos adversos frecuentes
Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:
- temperatura alta o fiebre
- sarpullido con picor, abultamientos (habones), erupción cutánea
- niveles bajos de glóbulos blancos (se pueden ver en los análisis de sangre)
- infección de nariz, garganta o estómago
- dolor en las manos o pies
- migraña
- sensación de malestar, diarrea.

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 (E 330), citrato de sodio (E 331), sacarosa y polisorbato 80 (E 433). Ver la sección 2 para más información sobre polisorbato 80 y contenido en sodio.

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
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

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

Česká republika

Magyarország

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

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

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

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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: https://www.ema.europa.eu/, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación – reconstitución, dilución y administración

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

1) Cómo reconstituir Benlysta

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Dejar el vial entre 10 y 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 inyección 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 inyección 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 inyección debe ser dirigido 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 opalescente y de incolora a amarilla pálida, y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

Vial de 120 mg

Tras la reconstitución, se puede 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, se puede 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 Ringer lactato solución para perfusión. Para pacientes cuyo peso corporal sea menor o igual a 40 kg, se pueden utilizar bolsas de perfusión con 100 ml de estos diluyentes, siempre que la concentración resultante de belimumab en la bolsa de perfusión no exceda los 4 mg/ml.

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 (o 100 ml) de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45 %) o Ringer lactato solución para perfusión, 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 Ringer lactato solución para perfusión 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 o poliolefina.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe final del estudio posautorización de seguridad (PASS) no intervencionista impuesto para los medicamentos anteriormente mencionados, las conclusiones científicas del CHMP son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles del informe final del estudio PASS, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto y en las condiciones de la autorización de comercialización estaban justificados, incluida la eliminación de la declaración de seguimiento adicional y del triángulo negro de la información del producto, y de la información sobre el PASS del Anexo II.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas de los resultados del estudio de los medicamentos mencionados anteriormente, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos no se modifica, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP considera que los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos mencionados anteriormente deben modificarse.