

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 200 mg de belimumab.

Belimumab é um anticorpo monoclonal recombinado IgG1 λ humanizado, produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada caneta pré-cheia contém 0,1 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (injetável).

Solução límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido, com um pH de 6 e uma osmolalidade de 270 – 320 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes com idade igual ou superior a 5 anos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo, positivo para autoanticorpos, com um elevado grau de atividade da doença (por exemplo, positivo, para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão (ver secção 5.1).

Benlysta é indicado, em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Benlysta deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado e experiente no diagnóstico e tratamento de LES. Recomenda-se que a primeira injeção por via subcutânea de Benlysta seja administrada sob supervisão de um profissional de saúde e num local suficientemente habilitado para controlar reações de hipersensibilidade, se necessário. O profissional de saúde deve providenciar treino adequado na técnica de administração subcutânea e educar sobre os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.4). O doente pode autoinjetar-se, ou o cuidador do doente pode administrar Benlysta, após o profissional determinar que é apropriado.

Para doentes com idade inferior a 10 anos, Benlysta em caneta pré-cheia tem de ser administrado por um profissional de saúde ou por um prestador de cuidados com formação.

Posologia

LES

O estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente. A descontinuação do tratamento com Benlysta é para ser considerada caso não haja melhoria no controlo da doença após 6 meses de tratamento.

Adultos

A dose recomendada é de 200 mg, uma vez por semana, administrada por via subcutânea. A dose não é baseada no peso (ver secção 5.2).

Crianças e adolescentes (com idades entre 5 e menos de 18 anos)

A dose subcutânea recomendada é baseada no peso (ver secções 5.1 e 5.2).

Peso corporal	Dose recomendada
≥ 50 kg	200 mg uma vez por semana
30 a < 50 kg	200 mg a cada 10 dias
15 a < 30 kg	200 mg a cada 2 semanas

Nefrite lúpica

Adultos

Em doentes a iniciar terapêutica com Benlysta para nefrite lúpica ativa, o regime posológico recomendado é de uma dose de 400 mg (duas injeções de 200 mg) uma vez por semana durante 4 doses, e subsequentemente 200 mg uma vez por semana. Em doentes que continuem a terapêutica com Benlysta para nefrite lúpica ativa, a posologia recomendada é de 200 mg uma vez por semana. Benlysta é para ser utilizado em associação com corticosteroídes e micofenolato ou ciclofosfamida para indução, ou micofenolato ou azatioprina para manutenção. O estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente.

Doses esquecidas

Se falhar uma dose, é recomendado que seja administrada assim que possível. Posteriormente, os doentes podem recomeçar a administração da dose no dia habitual de administração, ou podem iniciar um novo calendário a partir do dia em que a dose em falta foi administrada.

Alterar o dia da administração programado

Se os doentes desejarem alterar o dia programado para a administração, uma nova dose pode ser administrada no novo dia preferido da semana. Posteriormente, o doente pode continuar com o novo calendário a partir desse dia, mesmo que o intervalo entre as doses seja temporariamente menor do que o habitual.

Transição da administração por via intravenosa para a via subcutânea

LES

Se um doente com LES está a transitar da administração de Benlysta por via intravenosa para a administração por via subcutânea, a primeira injeção subcutânea tem de ser administrada 1 a 4 semanas após a última dose intravenosa (ver secção 5.2).

Nefrite lúpica

Se um doente com nefrite lúpica está a transitar da administração de Benlysta por via intravenosa para a administração por via subcutânea, é recomendado que a primeira injeção subcutânea de 200 mg seja administrada 1 a 2 semanas após a última dose intravenosa. Esta transição pode ocorrer em qualquer altura após o doente completar as 2 primeiras doses intravenosas (ver secção 5.2).

Populações especiais

Indivíduo idoso

Os dados em doentes ≥ 65 anos de idade são limitados (ver secção 5.1). Benlysta deve ser administrado com precaução nos indivíduos idosos. Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Belimumab foi estudado num número limitado de doentes com LES com compromisso renal. Com base na informação disponível, o ajuste de dose não é necessário em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Contudo, recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave devido à falta de dados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos do uso de Benlysta em doentes com compromisso hepático. É pouco provável que os doentes com compromisso hepático necessitem de um ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

LES

A segurança e eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea em crianças com idade inferior a 5 anos ou com menos de 15 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Nefrite lúpica

A segurança e eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A caneta pré-cheia tem de ser utilizada apenas para administração por via subcutânea. Os locais de administração recomendados são o abdómen ou a coxa. Quando a administração da injeção for na mesma região, os doentes têm de ser aconselhados a usar um local de injeção diferente para cada injeção. As injeções não podem ser administradas em zonas em que a pele está sensível, ferida, vermelha ou dura. Quando uma dose de 400 mg for administrada no mesmo local, recomenda-se que as 2 injeções individuais de 200 mg sejam administradas com, pelo menos, 5 cm (aproximadamente 2 polegadas) de distância.

Instruções detalhadas para a administração por via subcutânea de Benlysta em caneta pré-cheia são fornecidas no final do Folheto Informativo (ver Instruções passo a passo).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Benlysta não foi estudado nos seguintes grupos de doentes, e não é recomendado para:

- lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central
- VIH
- história ou diagnóstico atual de hepatite B ou C
- hipogamaglobulinemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) ou deficiência em IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$).
- história de transplante de órgão *major* ou transplante hematopoiético estaminal celular/medula óssea ou transplante renal.

Uso concomitante com terapêuticas dirigidas às células B

Os dados disponíveis não suportam a coadministração de rituximab com Benlysta em doentes com LES (ver secção 5.1). É necessária precaução se Benlysta for administrado concomitantemente com outras terapêuticas dirigidas às células B.

Reações de hipersensibilidade

A administração de Benlysta por via subcutânea ou intravenosa pode resultar em reações de hipersensibilidade que podem ser graves e fatais. No caso de ocorrer uma reação grave, a administração de Benlysta deve ser interrompida e administrada terapêutica médica apropriada (ver secção 4.2). O risco de reações de hipersensibilidade é superior nas primeiras duas doses, contudo, o risco tem de ser considerado para todas as administrações. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de hipersensibilidade significativa podem estar em maior risco. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.2 e 4.8).

Os doentes têm de ser avisados de que são possíveis reações de hipersensibilidade no dia, ou nos vários dias subsequentes, da administração e ser informados sobre os sinais e sintomas potenciais e da possibilidade de recorrência. Os doentes têm de ser instruídos a procurar ajuda médica imediata se manifestarem algum desses sintomas. O folheto informativo tem de estar disponível para o doente. As reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado, foram também observadas e incluíram sintomas como erupções cutâneas, náuseas, fadiga, mialgia, cefaleias e edema facial.

Nos ensaios clínicos por via intravenosa, as reações à perfusão ou de hipersensibilidade incluíram reações anafiláticas, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. Ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Benlysta pó para concentrado para solução para perfusão (secção 4.4).

Infeções

O mecanismo de ação de belimumab pode aumentar o risco para o desenvolvimento de infeções em adultos e crianças com lúpus, incluindo infeções oportunistas, e crianças mais jovens podem estar em maior risco. Em estudos clínicos controlados, a incidência de infeções graves foi semelhante entre os grupos de Benlysta e placebo; contudo casos de infeções fatais (por exemplo, pneumonia e sepsia) ocorreram mais frequentemente em doentes a receber Benlysta, em comparação com placebo (ver secção 4.8). A administração de vacinas contra o pneumococos deve ser considerada antes do início do tratamento com Benlysta. Benlysta não pode ser iniciado nos doentes com infeções graves ativas (incluindo infeções crónicas graves). Os médicos precisam de tomar precauções e avaliar cuidadosamente se os benefícios esperados se sobrepõem aos riscos ao considerar o uso de Benlysta em doentes com história de infeções recorrentes. Os médicos precisam aconselhar os doentes a contactar os seus profissionais de saúde se desenvolverem sintomas de uma infeção. Os doentes que desenvolvam uma infeção durante o tratamento com Benlysta têm de ser atentamente monitorizados e ser dada cuidadosa consideração quanto à interrupção da terapêutica imunossupressora, incluindo

Benlysta, até que a infecção seja resolvida. O risco de utilizar Benlysta em doentes com tuberculose ativa ou latente é desconhecido.

Depressão e suicídio

Em estudos clínicos controlados, por via intravenosa e subcutânea, foram notificadas perturbações do foro psiquiátrico (depressão, ideação e comportamentos suicidas, incluindo suicídios) mais frequentemente em doentes a administrar Benlysta (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio tendo em consideração a história médica do doente e o seu estado psiquiátrico atual antes do tratamento com Benlysta e continuar a monitorizar o doente durante o tratamento. Os médicos têm de aconselhar o doente (e os seus cuidadores, quando apropriado) a contactar os seus profissionais de saúde sobre agravamento de ou novos sintomas psiquiátricos. Nos doentes que manifestarem estes sintomas, tem de ser considerada a descontinuação do tratamento.

Reações adversas cutâneas graves

Foram notificadas a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com Benlysta. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas de SSJ e de NET, e cuidadosamente monitorizados para reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Benlysta deve ser descontinuado imediatamente, e deve ser considerado um tratamento alternativo. Se o doente desenvolver SSJ ou NET com a utilização de Benlysta, o tratamento com Benlysta não poderá ser reiniciado neste doente em nenhum momento.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) tem sido notificada com o tratamento com Benlysta no LES. Os médicos têm de estar particularmente atentos para os sintomas sugestivos de LMP que os doentes possam não perceber (por exemplo, sinais ou sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem ser monitorizados para qualquer novo sintoma ou sinal ou seu agravamento, e se tais sinais/sintomas ocorrerem, o encaminhamento para um neurologista e medidas de diagnóstico apropriadas para a LMP têm de ser considerados, conforme indicado clinicamente. Se se suspeitar de LMP, a terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, tem de ser suspensa até ser excluída a LMP. Se se confirmar LMP, a terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, tem de ser descontinuada.

Imunização

As vacinas vivas não devem ser administradas durante os 30 dias antes ou concomitantemente com Benlysta, uma vez que a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infecção em pessoas a quem foram administradas vacinas vivas para doentes a quem está a ser administrado Benlysta.

Devido ao seu mecanismo de ação, belimumab pode interferir com a resposta a imunizações. Contudo, num pequeno estudo que avaliou a resposta da vacina pneumocócica 23 valente, globalmente as respostas imunitárias aos diferentes serotipos foram semelhantes nos doentes com LES a administrar Benlysta, em comparação com os que estavam a administrar o tratamento imunossupressor padrão à altura da vacinação. Os dados existentes são insuficientes para tirar conclusões sobre a resposta a outras vacinas.

Dados limitados sugerem que Benlysta não afeta significativamente a capacidade de manter uma resposta imunitária protetora referente a imunizações recebidas antes da administração de Benlysta. Num subestudo, um pequeno grupo de doentes que tinha anteriormente recebido vacinas contra o tétano, pneumococos ou gripe demonstrou manter títulos protetores após tratamento com Benlysta.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

Os medicamentos imunomodeladores, incluindo Benlysta, podem aumentar o risco de neoplasias. Recomenda-se precaução ao considerar a terapêutica com Benlysta em doentes com história de neoplasias ou ao considerar a continuidade da terapêutica em doentes que desenvolvam neoplasias. Não foram estudados doentes com neoplasias malignas nos últimos 5 anos, exceto aqueles com carcinoma cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com carcinoma do colo do útero, que tenham sido completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados.

Conteúdo em polissorbato 80

Este medicamento contém polissorbato 80 (ver secção 2). Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. A formação de algumas enzimas CYP450 é suprimida pelos níveis aumentados de certas citoquinas durante a inflamação crónica. Não é conhecido se belimumab possa ser um modulador indireto destas citoquinas. Um risco para a redução indireta da atividade CYP pelo belimumab, não pode ser excluído. No início ou na descontinuação de belimumab, tem de ser considerada a monitorização da terapêutica para os doentes em tratamento com substratos CYP com um índice terapêutico estreito, em que a dose é ajustada individualmente (por exemplo, varfarina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres em idade fértil têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Benlysta e até pelo menos 4 meses após o último tratamento.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados do uso de Benlysta em mulheres grávidas. Para além de um efeito farmacológico esperável, i.e. depleção de células B, estudos animais em macacos não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Benlysta não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Benlysta é excretado no leite materno ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. Contudo, belimumab foi detetado no leite de macacos fêmea às quais foram administrados 150 mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas.

Dado que os anticorpos maternos (IgG) são excretados no leite materno, recomenda-se que a decisão seja tomada entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com Benlysta, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de belimumab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram formalmente avaliados durante os estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se prevêem efeitos prejudiciais para estas atividades a partir da farmacologia de belimumab. É recomendado que o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Benlysta sejam considerados ao avaliar a capacidade do doente para desempenhar tarefas que exigem julgamento, habilidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de belimumab em doentes com LES foi avaliada em três estudos por via intravenosa pré-AIM, controlados por placebo, e num estudo regional subsequente por via intravenosa controlado por placebo, num estudo por via subcutânea, controlado por placebo, e em dois estudos por via intravenosa após a comercialização, controlado por placebo; a segurança em doentes com nefrite lúpica ativa foi avaliada em um estudo por via intravenosa, controlado por placebo.

Os dados apresentados na tabela em baixo refletem a exposição em 674 doentes com LES dos três estudos clínicos pré-AIM e 470 doentes do estudo subsequente controlado por placebo, tratados com Benlysta por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal durante o período de 1 hora nos Dias 0, 14, 28 e depois de 28 em 28 dias, durante até 52 semanas), e 556 doentes com LES expostos a Benlysta por via subcutânea (200 mg uma vez por semana até 52 semanas). Os dados de segurança apresentados incluem dados para além da semana 52 em alguns doentes com LES. Os dados refletem exposição adicional em 224 doentes com nefrite lúpica ativa que receberam Benlysta por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal durante até 104 semanas). Também é incluída a informação proveniente de notificações após a comercialização.

A maioria dos doentes estava também a receber uma ou mais das seguintes terapêuticas concomitantes para LES: corticosteroides, medicamentos imunomoduladores, antimaláricos, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Foram notificadas reações adversas em 84% dos doentes tratados com Benlysta e em 87% dos doentes tratados com placebo. A reação adversa mais frequentemente notificada ($\geq 5\%$ dos doentes com LES tratados com Benlysta mais o tratamento padrão e a uma taxa $\geq 1\%$ mais elevada que com placebo) foi a nasofaringite. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi de 7% para os doentes tratados com Benlysta e de 7% dos doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentemente notificadas ($> 5\%$ dos doentes com nefrite lúpica ativa tratados com Benlysta mais o tratamento padrão) foram infecção das vias respiratórias superiores, infecção do trato urinário, e herpes zóster. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi de 12,9% para os doentes tratados com Benlysta e de 12,9% dos doentes tratados com placebo.

Reações adversas cutâneas graves: Foram notificadas em associação com tratamento com Benlysta a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4).

Sumário tabelado das reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raros	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Desconhecida	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência incluída refere-se à superior observada com qualquer formulação.

Classificação de sistema de órgãos	Frequência	Reações Adversas
Infeções e infestações ¹	Muito frequentes	Infeções bacterianas, por exemplo bronquite, infecção do trato urinário
	Frequentes	Gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, infecção viral das vias respiratórias superiores
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações de hipersensibilidade ²
	Pouco frequentes	Reação anafilática
	Raros	Reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão
	Pouco frequentes	Comportamento suicida, ideação suicida
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Enxaqueca
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Reações no local de injeção ³ , urticária, erupção cutânea
	Pouco frequentes	Angioedema
	Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores nas extremidades
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Frequentes	Reações ² sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção, pirexia

¹ Ver “Descrição das reações adversas selecionadas” e na seção 4.4. “Infeções” para mais informação.

² As “Reações de hipersensibilidade” abrangem um grupo de termos médicos, incluindo anafilaxia, e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem hipotensão, angioedema, urticária ou outras erupções cutâneas, prurido e dispneia. As “Reações sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção” abrangem um grupo de termos médicos e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem bradicardia, mialgia, cefaleias, erupção cutânea, urticária, pirexia, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Uma vez que existe alguma sobreposição de sinais e sintomas, não é possível em todos os casos distinguir entre reações de hipersensibilidade e reações sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção.

³ Aplica-se apenas à formulação subcutânea.

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados apresentados em baixo são um agregado dos três estudos clínicos pré-AIM por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa apenas) e do estudo clínico por via subcutânea. “Infeções” e “Perturbações do foro psiquiátrico” também incluem informação de um estudo após a comercialização.

Reações sistémicas relacionadas com a injeção ou perfusão e de hipersensibilidade: as reações sistémicas relacionadas com a injeção ou perfusão e de hipersensibilidade foram geralmente observadas no dia da administração, mas podem também ocorrer reações de hipersensibilidade agudas alguns dias após a administração da dose. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de reações de hipersensibilidade significativas podem encontrar-se em maior risco.

A incidência das reações à perfusão e hipersensibilidade após a administração por via intravenosa que ocorreram nos 3 dias após uma perfusão foi de 12% no grupo a receber Benlysta e 10% no grupo a receber placebo, com 1,2% e 0,3%, respetivamente, a necessitarem de descontinuação permanente do tratamento.

A incidência de reações sistémicas após a injeção e reações de hipersensibilidade que ocorreram nos 3 dias após a administração por via subcutânea foi de 7% no grupo a receber Benlysta e 9% no grupo a receber placebo. As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas com a administração por via subcutânea e que necessitaram de descontinuação permanente do tratamento foram notificadas em 0,2% dos doentes a receber Benlysta e em nenhum dos doentes a receber placebo.

Infeções: A incidência global de infeções nos estudos de LES por via intravenosa e subcutânea pré-AIM foi de 63% em ambos os grupos que administraram Benlysta ou placebo. As infeções ocorreram em pelo menos 3% dos doentes que administraram Benlysta, e pelo menos 1% mais frequentemente do que os doentes que administraram placebo, foram infeção viral das vias respiratórias superiores bronquite e infeção bacteriana do trato urinário. As infeções graves ocorreram em 5% dos doentes em ambos os grupos que administraram Benlysta ou placebo, as infeções oportunistas graves representaram 0,4% e 0% destas, respetivamente. As infeções que originaram descontinuação do tratamento ocorreram em 0,7% dos doentes a administrar Benlysta e 1,5% dos doentes a administrar placebo. Algumas infeções foram graves ou fatais.

Para informação sobre as infeções observadas em doentes pediátricos com LES, ver em baixo a secção População pediátrica.

No estudo da nefrite lúpica, os doentes estavam a receber uma terapêutica padrão de base (ver secção 5.1) e a incidência global de infeções foi de 82% em doentes que administraram Benlysta, em comparação com 76% em doentes que administraram placebo. Ocorreram infeções graves em 13,8% dos doentes que administraram Benlysta e em 17,0% dos doentes que administraram placebo. Ocorreram infeções fatais em 0,9% (2/224) dos doentes que administraram Benlysta e em 0,9% (2/224) dos doentes que administraram placebo.

Num estudo de LES de segurança após a comercialização, de 52 semanas, em dupla ocultação, com aleatorização (BEL115467), que avaliou a mortalidade e os acontecimentos adversos específicos em adultos, os casos de infeção grave ocorreram em 3,7% dos doentes que receberam Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa) vs. 4,1% dos doentes que receberam placebo. Contudo os casos de infeções fatais (por exemplo, pneumonia e sepsia) ocorreram em 0,45% (9/2002) dos doentes tratados com Benlysta vs. 0,15% (3/2001) dos doentes que administraram placebo, enquanto que a incidência de mortalidade por todas as causas foi de 0,50% (10/2002) vs. 0,40% (8/2001), respetivamente. A maioria dos casos de infeção fatal foi observada durante as primeiras 20 semanas de tratamento com Benlysta.

Perturbações do foro psiquiátrico: Nos estudos clínicos de LES por via intravenosa pré-AIM, foram notificados acontecimentos psiquiátricos graves em 1,2% (8/674) dos doentes a administrar 10 mg/kg de peso corporal de Benlysta e em 0,4% (3/675) dos doentes a administrar placebo. A depressão grave foi notificada em 0,6% (4/674) dos doentes a administrar 10 mg/kg de peso corporal de Benlysta e em

0,3% (2/675) dos doentes a administrar placebo. Ocorreram dois suicídios nos doentes tratados com Benlysta (incluindo um a administrar Benlysta 1 mg/kg de peso corporal).

Num estudo de LES após a comercialização foram notificados acontecimentos do foro psiquiátrico graves em 1,0% (20/2002) dos doentes a administrar Benlysta e em 0,3% (6/2001) dos doentes a administrar placebo. A depressão grave foi notificada em 0,3% (7/2002) dos doentes a administrar Benlysta e em < 0,1% (1/2001) dos doentes a administrar placebo. A incidência global de ideação ou comportamento suicida grave ou comportamento autodestrutivo sem intenção suicida foi de 0,7% (15/2002) nos doentes a administrar Benlysta e de 0,2% (5/2001) no grupo placebo. Não foram notificados suicídios em nenhum dos grupos.

Nos estudos de LES por via intravenosa acima, os doentes com história de perturbações do foro psiquiátrico não foram excluídos.

No estudo de LES por via subcutânea, que excluiu os doentes com história de perturbações do foro psiquiátrico, foram notificados acontecimentos psiquiátricos graves em 0,2% (1/556) dos doentes a administrar Benlysta e em nenhum dos doentes a administrar placebo. Não foram notificados acontecimentos relacionados com depressão grave ou suicídios em nenhum dos grupos.

Leucopenia: A incidência de leucopenia notificada em doentes com LES como acontecimento adverso foi de 3% no grupo a administrar Benlysta e de 2% no grupo a administrar placebo.

Reações no local de injeção: No estudo clínico de LES por via subcutânea, a frequência de reações no local de injeção foi de 6,1% (34/556) e 2,5% (7/280) para os doentes a administrar Benlysta e placebo, respetivamente. Estas reações no local de injeção (mais frequentemente dor, eritema, hematoma, prurido e endurecimento) foram de gravidade ligeira a moderada. A maioria não requereu a descontinuação do medicamento.

População pediátrica

O perfil das reações adversas em doentes pediátricos baseia-se num estudo por via subcutânea e num estudo por via intravenosa.

Num ensaio aberto de 52 semanas, em que 25 doentes pediátricos (10 a 17 anos de idade) com LES receberam Benlysta por via subcutânea, numa exposição comparável à dos adultos (200 mg num intervalo de administração definido com base no peso corporal, em associação com tratamentos concomitantes), o perfil de segurança em doentes pediátricos que receberam Benlysta por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido para belimumab.

Num ensaio controlado por placebo de 52 semanas, em que 53 doentes (6 a 17 anos de idade) com LES receberam Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa nos Dias 0, 14, 28, e posteriormente, a cada 28 dias, em associação com tratamentos concomitantes), não foram observados novos sinais de segurança na população pediátrica com idade igual e superior a 12 anos (n=43). Os dados de segurança em crianças com menos de 12 anos de idade (n=10) são limitados.

Infeções

Grupo dos 5 aos 11 anos de idade: foram notificadas infeções em 8/10 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 3/3 doentes que receberam placebo, foram notificadas infeções graves em 1/10 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 2/3 doentes que receberam placebo (ver secção 4.4).

Grupo dos 12 aos 17 anos de idade: foram notificadas infeções em 22/43 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 25/37 doentes que receberam placebo, foram notificadas infeções graves em 3/43 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 3/37 doentes que receberam placebo. Na fase de extensão aberta, foi registada uma infeção fatal num doente que recebeu Benlysta por via intravenosa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica de sobredosagem com Benlysta é limitada. As reações adversas notificadas em associação com casos de sobredosagem foram consistentes com as esperadas para belimumab.

Duas doses até 20 mg/kg de peso corporal administradas com 21 dias de intervalo por perfusão intravenosa foram administradas a seres humanos sem aumento na incidência ou gravidade das reações adversas quando comparadas com doses de 1, 4 ou 10 mg/kg de peso corporal.

No caso de sobredosagem não intencional, os doentes devem ser cuidadosamente observados e, se apropriado, devem ser administrados cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG04

Mecanismo de ação

Belimumab é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BLyS, também referida como BAFF e TNFSF13B). Belimumab bloqueia a ligação do BLyS solúvel, um fator de sobrevivência celular, aos seus receptores nas células B. Belimumab não se liga às células B diretamente, mas ao ligar-se ao BLyS, Belimumab inibe a sobrevivência das células B, incluindo as células B autorreativas, e reduz a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas.

Os níveis de BLyS estão elevados em doentes com LES e outras doenças autoimunes. Existe uma associação entre os níveis plasmáticos de BLyS e a atividade da doença LES. A contribuição relativa dos níveis de BLyS para a patofisiologia do LES não está completamente compreendida.

Efeitos farmacodinâmicos

A mediana dos níveis IgG à semana 52 foi reduzida em 11% nos doentes com LES a receberem Benlysta, em comparação com o aumento em 0,7% nos doentes a receber placebo.

Em doentes com anticorpos anti ds-ADN na linha de base inicial, a mediana dos níveis de anticorpos anti ds-ADN à semana 52 foi reduzida em 56% nos doentes a receber Benlysta, em comparação com 41% nos doentes a receber placebo. Nos doentes com anticorpos anti-dsADN na linha de base inicial, à semana 52, 18% dos doentes tratados com Benlysta tinham convertido para anti-dsADN negativos, em comparação com 15% dos doentes a receber placebo.

Em doentes com LES com níveis de complemento baixos, foi observada à semana 52 a normalização de C3 e C4 em 42% e 53% dos doentes a receberem Benlysta e em 21% e 20% dos doentes a receberem placebo, respetivamente.

Benlysta reduziu significativamente a circulação global das células B, transitórias, *naïve* (não ativadas) e LES bem como células plasmáticas, à semana 52. As reduções nas células B *naïve* e transitórias bem como no subgrupo das células B LES, foram observadas tão cedo como à semana 8. As células de

memória aumentaram inicialmente e diminuíram lentamente em direção à linha de base inicial à semana 52.

A resposta das células B e IgG ao tratamento a longo prazo com Benlysta por via intravenosa foi avaliada num estudo de extensão de LES, não controlado. Após 7 anos e meio de tratamento (incluindo o estudo principal de 72 semanas), foi observada uma diminuição substancial e sustentada em vários subtipos de células B, conduzindo a uma redução mediana de 87% nas células B não ativadas (*naive*), de 67% nas células B de memória, de 99% nas células B ativadas e uma redução mediana de 92% dos níveis das células plasmáticas após mais de 7 anos de tratamento. Após cerca de 7 anos, foi observada uma redução mediana de 28% dos níveis de IgG, com 1,6% dos indivíduos a terem uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dl. Ao longo do estudo, a incidência de notificações de acontecimentos adversos, em geral, manteve-se estável ou diminuiu.

Em doentes com nefrite lúpica ativa, após o tratamento com Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa) ou placebo, houve um aumento nos níveis séricos de IgG que foi associado à diminuição da proteinúria. Em relação ao placebo, foram observados aumentos mais pequenos nos níveis séricos de IgG no grupo de Benlysta, conforme expectável com o conhecido mecanismo de belimumab. Na Semana 104, o aumento percentual mediano, desde a linha de base, em IgG foi de 17% para Benlysta e 37% para o placebo. As reduções em autoanticorpos, os aumentos no complemento e reduções na circulação global das células B e subtipos de células B observados foram consistentes com os estudos de LES.

Num estudo por via intravenosa em doentes pediátricos com LES (6 a 17 anos de idade) e num estudo por via subcutânea em doentes pediátricos com LES (10 a 17 anos de idade), a resposta farmacodinâmica foi consistente com os dados obtidos em adultos.

Imunogenicidade

No estudo por via subcutânea foram analisadas amostras séricas de mais de 550 doentes adultos com LES, não foram detetados anticorpos anti-belimumab durante o tratamento ou após o tratamento com 200 mg de belimumab por via subcutânea. No estudo da nefrite lúpica em que 224 doentes adultos receberam Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, não foram detetados anticorpos anti-belimumab.

Num estudo por via intravenosa em doentes pediátricos com LES, com idades entre 6 e 17 anos (n=53), e num estudo por via subcutânea em doentes pediátricos com LES, com idades entre 10 e 17 anos (n=25), nenhum dos doentes desenvolveu anticorpos anti-belimumab.

Eficácia e segurança clínicas

LES

Injeção subcutânea

A eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea foi avaliada num estudo de Fase III com aleatorização, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 52 semanas (HGS1006-C1115; BEL112341), realizado em 836 doentes adultos com um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. Os doentes elegíveis tinham doença LES ativa, definida como um resultado ≥ 8 na escala SELENA-SLEDAI e resultados positivos no teste para deteção de anticorpos antinucleares (ANA ou anti-dsADN; títulos de ANA $\geq 1:80$ e/ou um resultado positivo anti-dsADN [≥ 30 unidades/ml]) durante avaliação inicial. Os doentes estavam a receber um regime terapêutico estável (cuidados padrão) para LES, que consistia num dos seguintes (isolados ou em combinação): corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou outros imunossupressores. Os doentes eram excluídos do estudo se tinham lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central ou nefrite lúpica ativa grave.

Este estudo foi realizado nos EUA, América do Sul, Europa e Ásia. A mediana das idades dos doentes foi de 37 anos (intervalo de 18 a 77 anos) e a maioria (94%) era do género feminino. A medicação

prévia concomitante incluiu corticosteroides (86%; > 7,5 mg/dia de prednisona equivalente a 60%), imunossupressores (46%) e antimáricos (69%). Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para a administração de 200 mg de belimumab ou placebo, por via subcutânea, uma vez por semana durante 52 semanas.

Na linha de base inicial, 62,2% dos doentes tinha atividade elevada da doença (resultado SELENA SLEDAI de ≥ 10), 88% dos doentes tinha envolvimento mucocutâneo, 78% dos doentes tinham envolvimento musculoesquelético, 8% dos doentes tinham envolvimento hematológico, 12% dos doentes tinham envolvimento renal e 8% dos doentes tinham envolvimento vascular dos órgãos.

O objetivo primário de eficácia foi um objetivo composto (Índice de Resposta LES) que definia a resposta como o atingir cada um dos seguintes critérios à semana 52 quando comparado com a linha de base inicial:

- redução de ≥ 4 pontos na escala SELENA-SLEDAI, e
- sem novos resultados de envolvimento de órgãos na escala *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) ou 2 novos resultados de envolvimento orgânico BILAG B, e
- sem agravamento (aumento $< 0,30$ pontos) na escala de Avaliação Médica Global (PGA)

O Índice de Resposta LES mede a melhoria da atividade da doença LES, sem agravamento de qualquer sistema de órgãos ou na condição geral do doente.

Tabela 1. Taxa de resposta à Semana 52

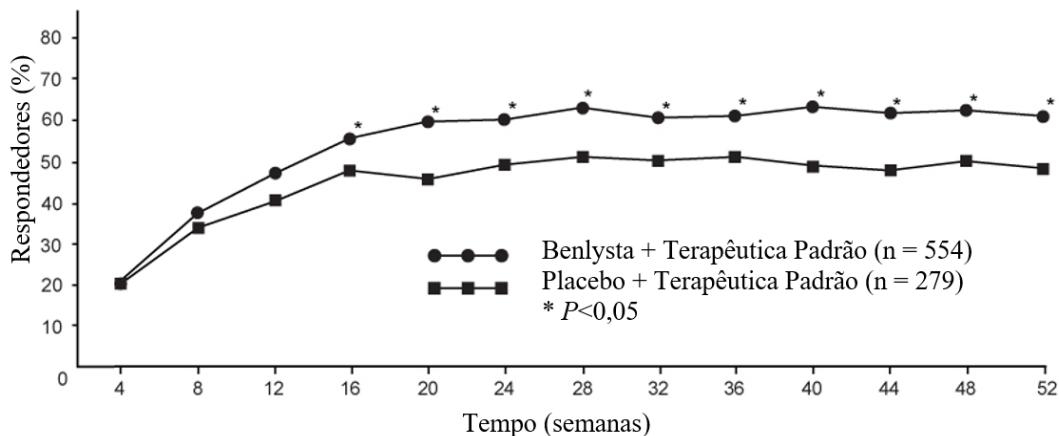
Resposta ¹	Placebo ² (n=279)	Benlysta ² 200 mg semanalmente (n=554)
Índice de resposta LES	48,4%	61,4% (p=0,0006)
Diferença observada vs. placebo		12,98%
<i>Odds Ratio</i> (OR) (IC 95%) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componentes do Índice de resposta LES		
Percentagem de doentes com redução na escala SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p=0,0005)
Percentagem de doentes sem agravamento medido pelo índice BILAG	74,2%	80,9% (p=0,0305)
Percentagem de doentes sem agravamento medido por PGA	72,8%	81,2% (p=0,0061)

¹ A análise excluiu qualquer indivíduo que não tivesse uma avaliação na linha de base para qualquer um dos componentes (1 para placebo; 2 para Benlysta).

² Todos os doentes receberam a terapêutica padrão.

As diferenças entre os grupos de tratamento foram aparentes pela semana 16 e sustentadas até à semana 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporção de respondedores SRI por consulta



Os picos (*flares*) no LES foram definidos pelo Índice de Picos SELENA SLEDAI no LES. O risco do primeiro pico foi reduzido em 22% durante as 52 semanas de observação no grupo a administrar Benlysta, em comparação com o grupo a administrar placebo (*Hazard Ratio*=0,78, $p=0,0061$). A mediana do tempo para o primeiro pico, entre os doentes que tiveram um pico, foi atrasado no grupo a administrar Benlysta quando comparado com placebo (190 dias vs. 141 dias). Foram observados picos graves em 10,6% dos doentes no grupo a administrar Benlysta em comparação com 18,2% dos doentes no grupo a administrar placebo ao longo das 52 semanas de observação (diferença observada entre tratamentos = -7,6%). O risco de picos graves foi reduzido em 49% durante as 52 semanas de observação no grupo a administrar Benlysta, em comparação com o grupo a administrar placebo (risco relativo=0,51, $p=0,0004$). A mediana do tempo para o primeiro pico grave, entre os doentes que tiveram um pico grave, foi atrasada nos doentes a administrar Benlysta, em comparação com o placebo (171 dias vs. 118 dias).

A percentagem de doentes a administrar mais de 7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente) na linha de base inicial, aos quais a média de corticosteroides foi reduzida em pelo menos 25% desde a linha basal inicial para a dose equivalente de prednisona \leq 7,5 mg/dia durante as semanas 40 e 52, foi de 18,2% no grupo a administrar Benlysta e 11,9% no grupo a administrar placebo ($p=0,0732$).

Benlysta demonstrou melhorias na fadiga quando comparado com placebo, medido pela escala de fadiga FACIT. A alteração média ajustada do resultado à Semana 52 a partir da linha de base inicial é significativamente maior com Benlysta quando comparado com placebo (4,4 vs. 2,67, $p=0,0130$).

A análise do subgrupo do objetivo primário demonstrou que o maior benefício foi observado em doentes com atividade mais elevada da doença na linha de base inicial incluindo doentes com resultados SELENA SLEDAI \geq 10 ou doentes que necessitavam de esteroides para controlar a sua doença ou doentes com níveis de complemento baixos.

Adicionalmente, no grupo previamente identificado serologicamente ativo, tal como doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos para anti-dsADN na linha de base inicial, também demonstrou uma resposta relativa superior, ver Tabela 2 para os resultados deste exemplo de um grupo com atividade da doença elevada.

Tabela 2. Doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos anti-dsADN na linha de base inicial

Subgrupo	Anti-dsADN positivo E complemento baixo	
	Placebo	Benlysta 200 mg semanalmente
	(n=108)	(n=246)
Taxa de resposta <i>systemic lupus erythematosus responder index</i> (SRI) à Semana 52 ¹ (%)	47,2	64,6 (p=0,0014)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		17,41
Picos graves ao longo das 52 semanas:		
Doentes que sofreram um pico grave (%)	31,5	14,1
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		17,4
Tempo até um pico grave [HR (IC 95%)]		0,8 (0,24; 0,61) (p<0,0001)
	(n=70)	(n=164)
Redução de prednisona em $\geq 25\%$ desde a linha de base inicial até $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 até 52 ² (%)	11,4	20,7 (p=0,0844)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (diferença média)		9,3
	(n=108)	(n=248)
Melhoria na escala de fadiga FACIT desde a linha de base inicial até à Semana 52 (média):	2,4	4,6 (p=0,0324)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (diferença média)		2,1

¹ A análise à taxa de resposta SRI à Semana 52 excluiu qualquer indivíduo que não tivesse uma avaliação na linha de base (2 para Benlysta).

² Entre doentes com dose de prednisona $> 7,5$ mg/dia na linha de base inicial

A eficácia e segurança de Benlysta em combinação com um único ciclo de rituximab foi estudado num estudo de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 104 semanas realizado que incluiu 292 doentes (BLISS-BELIEVE). O objetivo primário foi a proporção de indivíduos com o estado da doença controlado definido como um resultado SLEDAI-2K ≤ 2 , alcançado sem imunossupressores e com corticosteroides numa dose equivalente de prednisona ≤ 5 mg/dia na Semana 52. Isto foi alcançado em 19,4% (n=28/144) dos doentes tratados com Benlysta em combinação com rituximab e em 16,7% (n=12/72) dos doentes tratados com Benlysta em combinação com placebo (*odds ratio* 1,27; IC 95%:0,60, 2,71; p=0,5342). Foi observado uma frequência maior de acontecimentos adversos (91,7% vs. 87,5%), acontecimentos adversos graves (22,2% vs. 13,9%) e infeções graves (9,0% vs. 2,8%) em doentes tratados com Benlysta em combinação com rituximab quando comparado com Benlysta em combinação com placebo.

Nefrite lúpica

Injeção subcutânea

A eficácia e a segurança de Benlysta 200 mg administrado por via subcutânea a doentes com nefrite lúpica ativa baseiam-se em dados sobre a administração de Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa e na modelação e simulação farmacocinética (ver secção 5.2).

No estudo de LES por via subcutânea, descrito acima, os doentes que tinham nefrite lúpica ativa grave foram excluídos; contudo, 12% dos doentes tinham envolvimento do domínio do órgão renal na linha de base (com base na avaliação SELENA SLEDAI). Foi realizado o seguinte estudo na nefrite lúpica ativa.

Perfusão intravenosa

A eficácia e a segurança de Benlysta 10 mg/kg de peso corporal administrado por via intravenosa durante um período de 1 hora nos Dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias, foram avaliadas num estudo de Fase III com aleatorização (1:1), em dupla ocultação, controlado por placebo, de 104 semanas (BEL114054), realizado em 448 doentes com nefrite lúpica ativa. Os doentes tinham um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios da classificação ACR, nefrite lúpica de Classe III, IV, e/ou V comprovada por biópsia e tinham doença renal ativa no rastreio que necessitava de terapêutica padrão. A terapêutica padrão incluía corticosteroides, 0 a 3 administrações de metilprednisolona por via intravenosa (500 a 1000 mg por administração), seguidas de prednisona oral 0,5 a 1 mg/kg/dia com uma dose diária total \leq 60 mg/dia, reduzida para \leq 10 mg/dia na Semana 24 com:

- micofenolato de mofetil 1 a 3 g/dia por via oral ou micofenolato de sódio 720 a 2160 mg/dia para indução e manutenção, ou
- ciclofosfamida 500 mg por via intravenosa a cada 2 semanas durante 6 perfusões para indução, seguida de azatioprina por via oral numa dose-alvo de 2 mg/kg/dia para manutenção.

Este estudo foi realizado na Ásia, na América do Norte, na América do Sul e na Europa. A mediana das idades dos doentes foi de 31 anos (intervalo: 18 a 77 anos); a maioria (88%) era do género feminino.

O objetivo primário de eficácia foi *Primary Efficacy Renal Response* (PERR) na Semana 104 definido como uma resposta na Semana 100 confirmada por uma medição de repetição na Semana 104 dos seguintes parâmetros: razão de proteína/creatinina na urina (uPCR) \leq 700 mg/g (79,5 mg/mmol) e taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) \geq 60 ml/min/1,73m² ou nenhuma diminuição na eGFR de $>$ 20% do valor pré-pico.

Os principais objetivos de eficácia secundários incluíram:

- Resposta Renal Completa (RRC) definida como uma resposta na Semana 100 confirmada por uma medição de repetição na Semana 104 dos seguintes parâmetros: uPCR $<$ 500 mg/g (56,8 mg/mmol) e eGFR \geq 90 ml/min/1,73m² ou nenhuma diminuição da eGFR de $>$ 10% do valor pré-pico.
- PERR na Semana 52.
- Tempo até acontecimento renal ou morte (o acontecimento renal é definido como o primeiro acontecimento da doença renal terminal, duplicação da creatinina sérica, agravamento renal [definido como proteinúria aumentada e/ou função renal comprometida], ou recebimento de terapêutica proibida relacionada com a doença renal).

Para os objetivos PERR e RRC, o tratamento com esteroides teve de ser reduzido para \leq 10 mg/dia desde a Semana 24 para ser considerado um respondedor. Para estes objetivos, os doentes que descontinuaram o tratamento cedo, que receberam medicação proibida, ou que se retiraram cedo do estudo foram considerados não respondedores.

A proporção de doentes que atingiu o PERR na Semana 104 foi significativamente mais elevada em doentes que receberam Benlysta em comparação com o placebo. Os principais objetivos de eficácia secundários também mostraram uma melhoria significativa com Benlysta em comparação com o placebo (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados de eficácia em doentes adultos com nefrite lúpica

Objetivo de eficácia	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferença observada vs. placebo	Odds/Hazard ratio vs. placebo (IC 95%)	Valor-p
PERR na Semana 104¹ Respondedores	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componentes de PERR					
Razão de proteína/ creatinina na urina ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² ou nenhuma diminuição da eGFR desde o valor pré- pico de > 20%	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Sem falha no tratamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC na Semana 104¹ Respondedores	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componentes da RRC					
Razão de proteína/ creatinina na urina < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ² ou nenhuma diminuição da eGFR desde o valor pré- pico de > 10%	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Sem falha no tratamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR na Semana 52¹ Respondedores	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tempo até acontecimento renal ou morte¹ Percentagem de doentes com acontecimento ²	28,3%	15,7%	-		
Tempo até acontecimento [Hazard ratio (IC 95%)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

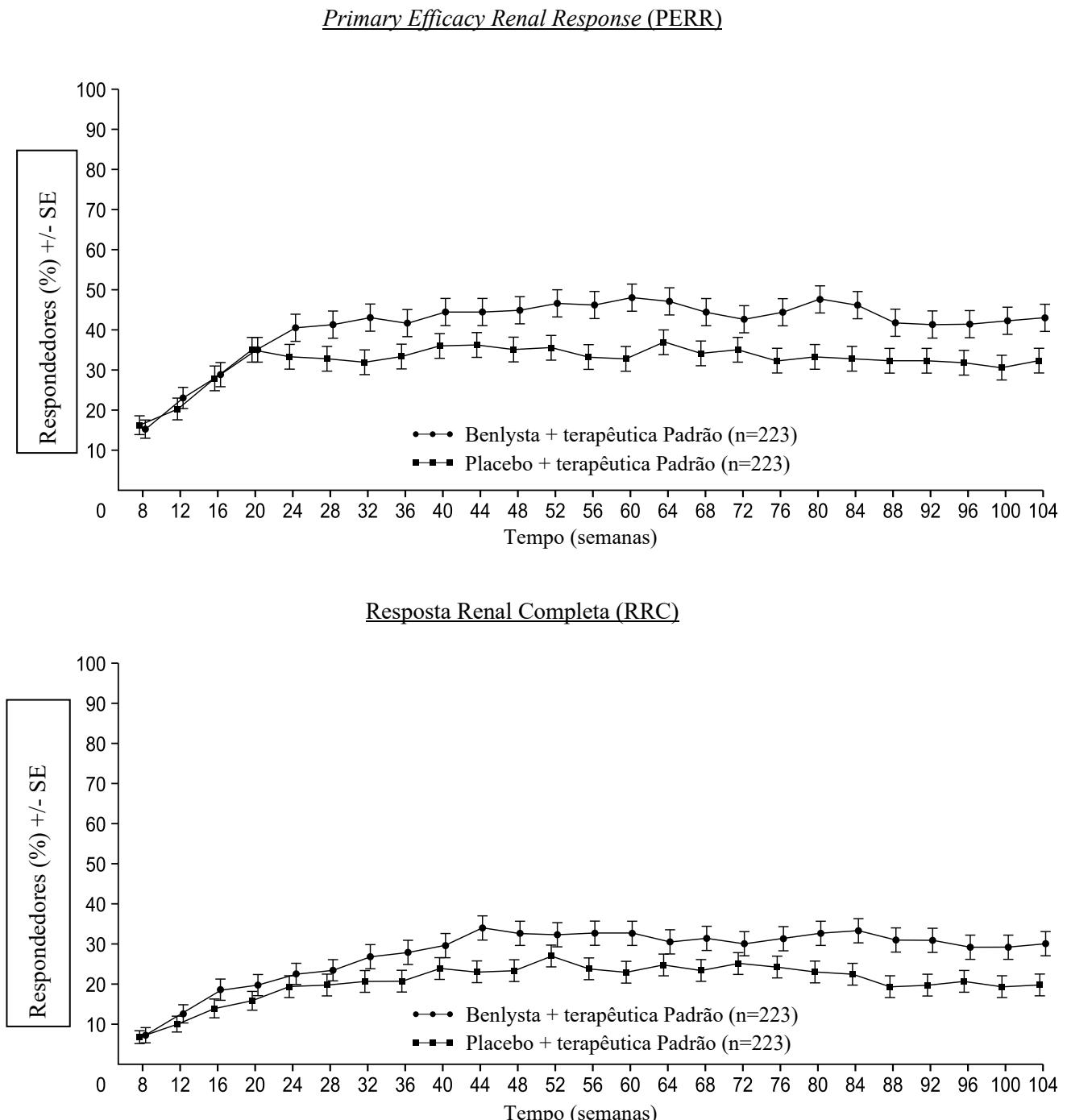
¹PERR na Semana 104 foi a análise de eficácia primária; RRC na Semana 104, PERR na Semana 52 e o tempo até acontecimento renal ou morte foram incluídos na hierarquia de testagem pré-especificada.

²Ao excluir as mortes da análise (1 para Benlysta; 2 para o placebo), a percentagem de doentes com um acontecimento renal foi de 15,2% para Benlysta em comparação com 27,4% para placebo (HR=0,51; IC 95%: 0,34; 0,78).

³Falha no tratamento: Doentes que tomaram medicação proibida pelo protocolo.

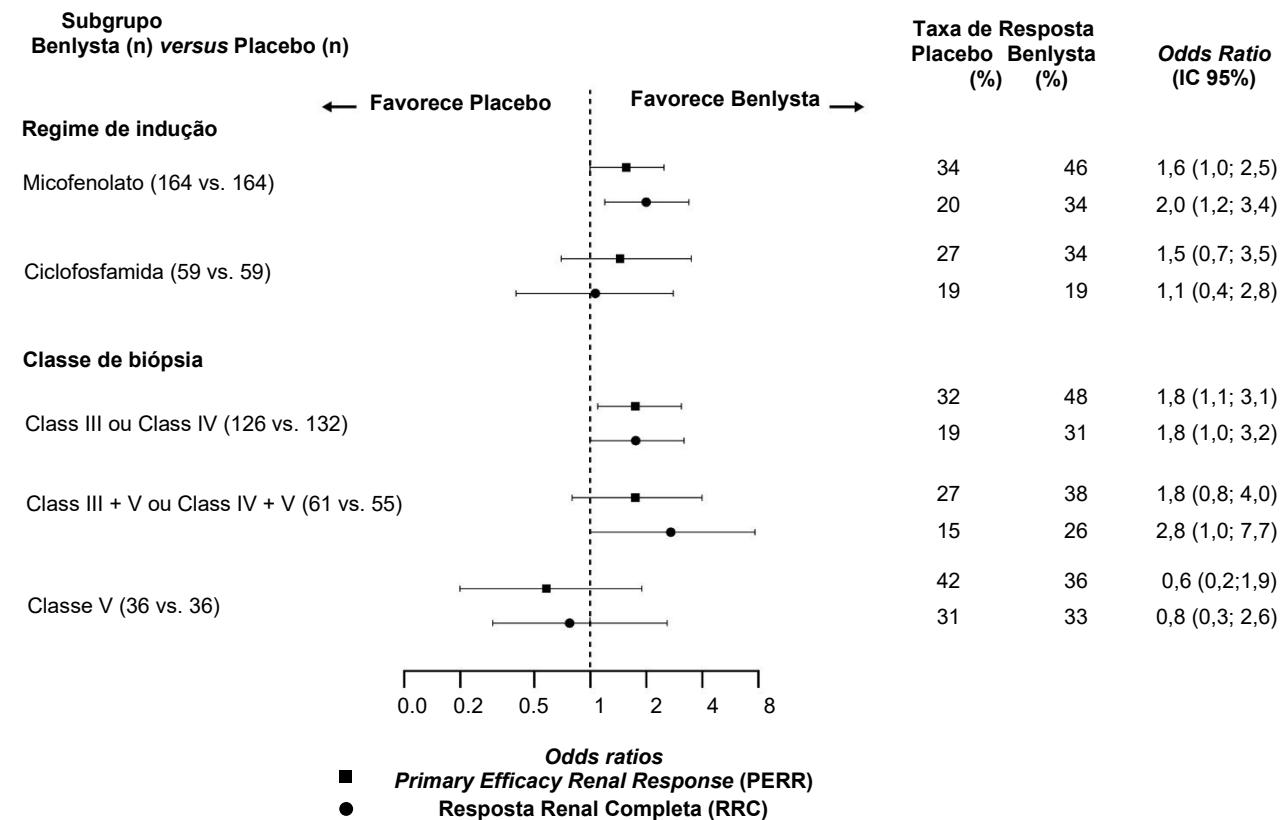
Uma percentagem numericamente mais elevada de doentes a receber Benlysta atingiu o PERR a partir da Semana 24 em comparação com placebo, e esta diferença de tratamento foi mantida até à Semana 104. A partir da Semana 12, uma percentagem numericamente mais elevada de doentes a receber Benlysta atingiu a RRC, em comparação com placebo, e a diferença numérica foi mantida até à Semana 104 (Figura 2).

Figura 2. Taxas de resposta em adultos com nefrite lúpica por visita



Na análise de subgrupos descritiva, os objetivos de eficácia primários (PERR e RRC) foram examinados pelo regime de indução (micofenolato ou ciclofosfamida) e classe de biópsia (Classe III ou IV, Classe III + V ou Classe IV + V, ou Classe V) (Figura 3).

Figura 3. Odds ratio de PERR e RRC na Semana 104 entre subgrupos



Idade e raça

Idade

Não se observaram diferenças na eficácia ou segurança em doentes com LES \geq 65 anos de idade aos quais Benlysta foi administrado por via intravenosa ou subcutânea em comparação com a população geral nos estudos controlados por placebo, contudo o nº de doentes com idade \geq 65 anos (62 doentes para eficácia e 219 para a segurança) não é suficiente para determinar se respondem de forma diferente da dos doentes mais novos.

Doentes de raça negra

Nos ensaios clínicos controlados por placebo de Benlysta por via subcutânea foram incluídos muito pouco doentes de raça negra, para se poderem retirar conclusões significativas sobre os efeitos da raça nos resultados clínicos.

A segurança e a eficácia de Benlysta administrado por via intravenosa foram avaliadas em doentes de raça negra. A informação atualmente disponível está descrita no Resumo das Características do Medicamento de Benlysta 120 mg e 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

População pediátrica

LES

Injeção subcutânea

A segurança e a eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea a doentes pediátricos de 5 a $<$ 18 anos de idade com LES ativo são sustentadas por um modelo farmacocinético populacional e por uma simulação que integra dados de um estudo farmacocinético aberto de 25 doentes pediátricos com LES ativo aos quais foi administrado Benlysta por via subcutânea (200908), e de um estudo de doentes

pediátricos com LES ativo aos quais foi administrado Benlysta por via intravenosa (PLUTO) descrito abaixo (ver secção 5.2).

Perfusão intravenosa

A segurança e eficácia de Benlysta foram avaliadas num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, de 52 semanas (PLUTO) realizado em 93 doentes pediátricos com um diagnóstico clínico de LES de acordo com o critério da classificação ACR. Os doentes tinham LES ativo, definido como um resultado ≥ 6 na escala SELENA-SLEDAI e autoanticorpos positivos na triagem, conforme descrito nos ensaios clínicos realizados em adultos. Os doentes estavam a seguir um regime de tratamento estável para o LES (tratamento padrão) e tinham critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos realizados em adultos. Foram excluídos do estudo os doentes com nefrite lupica ativa grave, lúpus ativo grave do SNC, imunodeficiência primária, deficiência de IgA ou infecções agudas ou crónicas que necessitassem de tratamento. O estudo foi realizado nos Estados Unidos da América, América do Sul, Europa e Ásia. A idade mediana dos doentes foi de 15 anos de idade (intervalo entre os 6 e 17 anos). No grupo dos 5 a 11 anos de idade (n=13) o resultado na escala SELENA-SLEDAI variou entre 4 a 13, e no grupo dos 12 a 17 anos de idade (n=79), o resultado na escala SELENA-SLEDAI variou entre 4 a 20. A maioria (94,6%) dos doentes era do sexo feminino. O estudo não foi desenhado para comparações estatísticas e todos os dados são descritivos.

O objetivo primário de eficácia foi o Índice de Resposta do LES (*SLE Responder Index - SRI*) na semana 52, conforme descrito nos ensaios clínicos intravenosos nos adultos. Observou-se uma proporção mais elevada de doentes pediátricos que atingiram uma resposta SRI entre os doentes que receberam Benlysta, em comparação com o placebo. A resposta relativa aos componentes individuais do objetivo primário foi consistente com a do SRI (Tabela 4).

Tabela 4. Taxa de resposta pediátrica à semana 52

Resposta¹	Placebo (n=40)	Benlysta 10 mg/kg (n=53)
Índice de Resposta LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes do Índice de Resposta LES		
Percentagem de doentes com redução na escala SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percentagem de doentes sem agravamento segundo o índice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percentagem de doentes sem agravamento segundo o PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ A análise excluiu qualquer indivíduo que não tivesse uma avaliação na linha de base para qualquer dos componentes (1 no grupo placebo).

Entre os doentes que experienciaram um surto grave, o dia mediano do estudo para o primeiro surto grave foi o Dia 150 no grupo de Benlysta e o Dia 113 no grupo do placebo. Foram observados surtos graves em 17,0% dos doentes no grupo de Benlysta, em comparação com 35,0% no grupo do placebo, ao longo das 52 semanas de observação (diferença de tratamento observada =18,0%; *hazard ratio*=0,36; IC 95%: 0,15; 0,86). Estes resultados foram consistentes com os encontrados nos ensaios clínicos por via intravenosa realizados em adultos.

De acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta para LES Juvenil da *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Colégio Americano de Reumatologia (PRINTO/ACR)*, uma proporção superior de doentes pediátricos aos quais foi administrado Benlysta demonstrou melhoria em comparação com o placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Índice de resposta PRINTO/ACR na Semana 52

	Proporção de doentes com pelo menos 50% de melhoria em quaisquer 2 dos 5 componentes ¹ e não mais do que um dos restantes agravou em mais de 30 %	Proporção de doentes com pelo menos 30% de melhoria em 3 dos 5 componentes ¹ e não mais do que um dos restantes agravou em mais de 30 %		
	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53
Resposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferença 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 Os cinco componentes PRINTO/ACR foram a percentagem alterada na Semana 52 em: Avaliação Global dos Pais (Parent GA), PGA, pontuação SELENA-SLEDAI, proteinúria de 24 horas e pontuação no domínio da função física *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC)*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos subcutâneos seguintes são baseados em estimativas dos parâmetros da população de 661 doentes, incluindo 554 doentes com LES e 107 indivíduos saudáveis, que administraram Benlysta por via subcutânea.

Absorção

Benlysta em caneta pré-cheia destina-se à administração por injeção por via subcutânea.

Após a administração por via subcutânea, a biodisponibilidade de belimumab foi aproximadamente 74%. A exposição no estado de equilíbrio foi atingida após aproximadamente 11 semanas de administração subcutânea. A concentração sérica máxima (Cmáx) de belimumab no estado de equilíbrio foi de 108 µg/ml.

Distribuição

Belimumab distribuiu-se pelos tecidos com um volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) de aproximadamente 5 litros.

Biotransformação

Belimumab é uma proteína para a qual a via metabólica expectável é a degradação em pequenos peptídos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas largamente disseminadas. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Eliminação

Após a administração subcutânea, belimumab apresentou um tempo de semivida de eliminação de 18,3 dias. A depuração sistémica foi de 204 ml/dia.

Estudo de nefrite lúpica

Realizou-se uma análise farmacocinética populacional em 224 doentes adultos com nefrite lúpica que administraram Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa (Dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias até 104 semanas). Nos doentes com nefrite lúpica, devido à atividade da doença renal, a depuração de belimumab foi inicialmente mais elevada do que a observada em estudos de LES; contudo, após 24 semanas de tratamento e durante o resto do estudo, a depuração e a exposição de belimumab foram semelhantes às observadas em doentes adultos com LES que administraram belimumab 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa.

Com base na simulação e no modelo farmacocinético populacional, prevê-se que as concentrações médias no estado de equilíbrio da administração subcutânea de belimumab 200 mg, uma vez por semana em adultos com nefrite lúpica, sejam semelhantes às observadas em adultos com nefrite lúpica a administrar belimumab 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa a cada 4 semanas.

Populações especiais de doentes

População pediátrica: Os parâmetros farmacocinéticos de belimumab administrado por via subcutânea baseiam-se numa análise farmacocinética populacional de 25 doentes de um estudo farmacocinético de Fase II em doentes pediátricos com LES que receberam belimumab por via subcutânea e de um estudo de Fase II em doentes pediátricos com LES que receberam belimumab por via intravenosa. Após a administração subcutânea de 200 mg de belimumab em doentes pediátricos com idades entre os 5 e menos de 18 anos [semanalmente (doentes com peso ≥ 50 kg), a cada 10 dias (doentes com peso entre 30 e < 50 kg) ou a cada 2 semanas (doentes com peso entre 15 e < 30 kg)], a concentração média de belimumab no estado de equilíbrio é estimada como sendo semelhante à dos doentes adultos com LES após a administração subcutânea de 200 mg de belimumab semanalmente, e semelhante à de doentes pediátricos com LES após a administração intravenosa de belimumab 10 mg/kg de peso corporal nos Dias 0, 14 e 28, e posteriormente em intervalos de 4 semanas. Estima-se que, no estado de estacionário, os valores simulados no estado de equilíbrio da média geométrica de C_{max} , $C_{\text{média}}$, C_{min} e AUC (calculadas ao longo do intervalo de administração) sejam de 124 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 119 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 111 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 834 $\text{dia} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ para doentes pediátricos com peso ≥ 50 kg a receber belimumab uma vez por semana, 114 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 105 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 1051 $\text{dia} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ para doentes pediátricos com peso entre 30 e < 50 kg a receber belimumab a cada 10 dias, e 119 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 103 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 1438 $\text{dia} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ para doentes pediátricos com peso entre 15 e < 30 kg a receber belimumab a cada 2 semanas.

Indivíduos idosos: Benlysta foi estudado num número limitado de doentes idosos. A idade não afetou a exposição ao belimumab na população farmacocinética subcutânea em análise. Contudo, dado o reduzido número de indivíduos com ≥ 65 anos de idade, um efeito relacionado com a idade não pode ser conclusivamente excluído.

Compromisso renal: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de belimumab. Durante o desenvolvimento clínico, Benlysta foi estudado num número limitado de doentes com LES com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CrCl] ≥ 60 e < 90 ml/min), moderado ($\text{CrCl} \geq 30$ e < 60 ml/min) ou grave ($\text{CrCl} \geq 15$ e < 30 ml/min): 121 doentes com compromisso renal ligeiro e 30 doentes com compromisso renal moderado administraram Benlysta por via subcutânea; 770 doentes com compromisso renal ligeiro, 261 doentes com compromisso renal moderado e 14 doentes com compromisso renal grave administraram Benlysta por via intravenosa.

Não foi observada uma redução clínica significativa na depuração sistémica em resultado do compromisso renal. Consequentemente, não é recomendado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética do belimumab. As moléculas IgG como o belimumab são catabolizadas por enzimas proteolíticas largamente distribuídas, que não estão restritas ao tecido hepático, e alterações da função hepática não irão provavelmente ter qualquer efeito na eliminação do belimumab.

Peso corporal/Índice de Massa Corporal (IMC):

Os efeitos do peso corporal e do IMC na exposição de belimumab após a administração por via subcutânea em adultos não foram considerados com significado clínico. Não houve impacto significativo na eficácia e segurança com base no peso. Consequentemente, não é recomendado ajuste da dose em adultos.

Os efeitos do peso corporal na exposição de belimumab após administração subcutânea em doentes pediátricos foram determinados utilizando um modelo farmacocinético populacional. Os doentes pediátricos com menor peso corporal têm uma depuração e um volume de distribuição de belimumab menores, o que resulta num aumento da exposição. Para garantir que a exposição ao belimumab se mantém dentro de limites aceitáveis e que sejam consistentes em todo intervalo de peso pediátrico, os doentes com menor peso corporal recebem belimumab com menor frequência (ver secção 4.2).

Transição da administração por via intravenosa para a via subcutânea

LES

Os doentes com LES em transição de 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa de 4 em 4 semanas para um regime subcutâneo de 200 mg, utilizando o intervalo de permutação de 1 a 4 semanas, tiveram uma concentração sérica de belimumab pré-dose na sua primeira dose por via subcutânea próximo da sua eventual concentração subcutânea no estado de equilíbrio (ver secção 4.2). Com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população, as concentrações médias de belimumab no estado de equilíbrio para 200 mg por via subcutânea todas as semanas (em doentes adultos e em doentes pediátricos de 5 a menos de 18 anos de idade e ≥ 50 kg), a cada 10 dias (em doentes pediátricos de 5 a menos de 18 anos de idade e 30 a < 50 kg), ou a cada 2 semanas (em doentes pediátricos de 5 a menos de 18 anos de idade e 15 a < 30 kg) foram semelhantes às obtidas com 10 mg/kg de peso corporal administrados por via intravenosa a cada 4 semanas.

Nefrite lúpica

Uma a 2 semanas após completarem as primeiras 2 doses intravenosas, é expectável que os doentes com nefrite lúpica em transição da administração de 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa para 200 mg por via subcutânea semanalmente tenham concentrações séricas médias de belimumab semelhantes às dos doentes administrados com 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa a cada 4 semanas, com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

A administração intravenosa e subcutânea em macacos resultou numa redução esperada do número de células B periféricas e nos tecidos linfoideos sem achados toxicológicos associados.

Foram realizados estudos reprodutivos em macacos fêmea cinomolgos grávidas a receber 150 mg/kg de peso corporal de belimumab por perfusão intravenosa (aproximadamente 9 vezes a exposição clínica máxima antecipada em seres humanos) a cada 2 semanas durante 21 semanas, e o tratamento

com belimumab não foi associado com efeitos negativos diretos ou indiretos relacionados com toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade.

Os resultados relacionados com o tratamento foram limitados à redução das células B, esperada e reversível, tanto nas progenitoras como nas crias e à redução reversível dos níveis de IgM nas crias de macacos. As contagens de células B recuperaram após a cessação do tratamento com belimumab cerca de 1 ano após parto em macacos adultos e perto dos 3 meses de vida nas crias de macacos; os níveis de IgM em crias expostas *in utero* a belimumab recuperaram por volta dos 6 meses de idade.

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina em macacos foram determinados em 6 meses de estudos de toxicidade de dose repetida, em doses de até 50 mg/kg de peso corporal inclusive. Não foram notadas alterações relacionadas com o tratamento nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos de animais sexualmente maduros. Uma avaliação informal do ciclo menstrual em fêmeas não demonstrou alterações relacionadas com o belimumab.

Uma vez que belimumab é um anticorpo monoclonal não foram realizados estudos de genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade ou estudos de fertilidade (masculinos ou femininos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloridrato de arginina
Histidina
Monocloridrato de histidina
Polissorbato 80 (E 433)
Cloreto de sódio
Água para preparação injetável

6.2 Incompatibilidades

Não conhecidas.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

Uma única caneta pré-cheia de Benlysta pode ser conservada a temperatura até ao máximo de 25 °C por um período até 12 horas. A caneta pré-cheia deve estar protegida da luz, e eliminada se não utilizada no período de 12 horas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de solução numa seringa de vidro tipo I com uma agulha fixa (aço inoxidável) numa caneta pré-cheia.

Disponível em embalagens de 1 ou 4 canetas pré-cheias e embalagens múltiplas com 12 canetas pré-cheias de dose única (3 embalagens de 4 canetas pré-cheias).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções detalhadas para administração por via subcutânea de Benlysta em caneta pré-cheia são fornecidas no final do Folheto Informativo (ver Instruções passo a passo).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/003: 1 caneta pré-cheia
EU/1/11/700/004: 4 canetas pré-cheias
EU/1/11/700/005: 12 (3x4) canetas pré-cheias (embalagem múltipla)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011
Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 200 mg de belimumab.

Belimumab é um anticorpo monoclonal recombinado IgG1λ humanizado, produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia contém 0,1 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável).

Solução límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido, com um pH de 6 e uma osmolalidade de 270 – 320 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo, positivo para autoanticorpos, com um elevado grau de atividade da doença (por exemplo, positivo, para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão (ver secção 5.1).

Benlysta é indicado, em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Benlysta deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado e experiente no diagnóstico e tratamento de LES. Recomenda-se que a primeira injeção por via subcutânea de Benlysta seja administrada sob supervisão de um profissional de saúde e num local suficientemente habilitado para controlar reações de hipersensibilidade, se necessário. O profissional de saúde deve providenciar treino adequado na técnica de administração subcutânea e educar sobre os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.4). O doente pode autoinjetar-se, ou o cuidador do doente pode administrar Benlysta, após o profissional determinar que é apropriado.

Posologia

LES

A dose recomendada é de 200 mg, uma vez por semana, administrada por via subcutânea. A dose não é baseada no peso (ver secção 5.2). O estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente. A descontinuação do tratamento com Benlysta é para ser considerada caso não haja melhoria no controlo da doença após 6 meses de tratamento.

Nefrite lúpica

Em doentes a iniciar terapêutica com Benlysta para nefrite lúpica ativa, o regime posológico recomendado é de uma dose de 400 mg (duas injeções de 200 mg) uma vez por semana durante 4 doses, e subsequentemente 200 mg uma vez por semana. Em doentes que continuem a terapêutica com Benlysta para nefrite lúpica ativa, a posologia recomendada é de 200 mg uma vez por semana. Benlysta é para ser utilizado em associação com corticosteroides e micofenolato ou ciclofosfamida para indução, ou micofenolato ou azatioprina para manutenção. O estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente.

Doses esquecidas

Se falhar uma dose, é recomendado que seja administrada assim que possível. Posteriormente, os doentes podem recomeçar a administração da dose no dia habitual de administração, ou podem iniciar um novo calendário a partir do dia em que a dose em falta foi administrada.

Alterar o dia da administração programado

Se os doentes desejarem alterar o dia programado para a administração da dose, uma nova dose pode ser administrada no novo dia preferido da semana. Posteriormente, o doente pode continuar com o novo calendário a partir desse dia, mesmo que o intervalo entre as doses seja temporariamente menor do que o habitual.

Transição da administração por via intravenosa para a via subcutânea

LES

Se um doente com LES está a transitar da administração de Benlysta por via intravenosa para a administração por via subcutânea, a primeira injeção subcutânea tem de ser administrada 1 a 4 semanas após a última dose intravenosa (ver secção 5.2).

Nefrite lúpica

Se um doente com nefrite lúpica está a transitar da administração de Benlysta por via intravenosa para a administração por via subcutânea, é recomendado que a primeira injeção subcutânea de 200 mg seja administrada 1 a 2 semanas após a última dose intravenosa. Esta transição pode ocorrer em qualquer altura após o doente completar as 2 primeiras doses intravenosas (ver secção 5.2).

Populações especiais

Indivíduo idoso

Os dados em doentes ≥ 65 anos de idade são limitados (ver secção 5.1). Benlysta deve ser administrado com precaução nos indivíduos idosos. Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Belimumab foi estudado num número limitado de doentes com LES com compromisso renal. Com base na informação disponível, o ajuste de dose não é necessário em doentes com compromisso renal

ligeiro, moderado ou grave. Contudo, recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave devido à falta de dados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos do uso de Benlysta em doentes com compromisso hepático. É pouco provável que os doentes com compromisso hepático necessitem de um ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

LES

Em doentes com idades entre os 5 e menos de 18 anos, a administração subcutânea de Benlysta com a seringa pré-cheia não foi avaliada e recomenda-se a administração subcutânea de Benlysta com a caneta pré-cheia. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação sobre uma posologia com Benlysta em seringa pré-cheia.

A segurança e eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea em crianças com idade inferior a 5 anos ou com menos de 15 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Nefrite lúpica

A segurança e eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A seringa pré-cheia tem de ser utilizada apenas para administração por via subcutânea. Os locais de administração recomendados são o abdómen ou a coxa. Quando a administração da injeção for na mesma região, os doentes têm de ser aconselhados a usar um local de injeção diferente para cada injeção. As injeções não podem ser administradas em zonas em que a pele está sensível, ferida, vermelha ou dura. Quando uma dose de 400 mg for administrada no mesmo local, recomenda-se que as 2 injeções individuais de 200 mg sejam administradas com, pelo menos, 5 cm (aproximadamente 2 polegadas) de distância.

Instruções detalhadas para a administração por via subcutânea de Benlysta em seringa pré-cheia são fornecidas no final do Folheto Informativo (ver Instruções passo a passo).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Benlysta não foi estudado nos seguintes grupos de doentes, e não é recomendado para:

- lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central
- VIH
- história ou diagnóstico atual de hepatite B ou C

- hipogamaglobulinemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) ou deficiência em IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$).
- história de transplante de órgão *major* ou transplante hematopoiético estaminal celular/medula óssea ou transplante renal.

Uso concomitante com terapêuticas dirigidas às células B

Os dados disponíveis não suportam a coadministração de rituximab com Benlysta em doentes com LES (ver secção 5.1). É necessária precaução se Benlysta for administrado concomitantemente com outras terapêuticas dirigidas às células B.

Reações de hipersensibilidade

A administração de Benlysta por via subcutânea ou intravenosa pode resultar em reações de hipersensibilidade que podem ser graves e fatais. No caso de ocorrer uma reação grave, a administração de Benlysta deve ser interrompida e administrada terapêutica médica apropriada (ver secção 4.2). O risco de reações de hipersensibilidade é superior nas primeiras duas doses, contudo, o risco tem de ser considerado para todas as administrações. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de hipersensibilidade significativa podem estar em maior risco. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.2 e 4.8).

Os doentes têm de ser avisados de que são possíveis reações de hipersensibilidade no dia, ou nos vários dias subsequentes, da administração e ser informados sobre os sinais e sintomas potenciais e da possibilidade de recorrência. Os doentes têm de ser instruídos a procurar ajuda médica imediata se manifestarem algum desses sintomas. O folheto informativo tem de estar disponível para o doente. As reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado, foram também observadas e incluíram sintomas como erupções cutâneas, náuseas, fadiga, mialgia, cefaleias e edema facial.

Nos ensaios clínicos por via intravenosa, as reações à perfusão ou de hipersensibilidade incluíram reações anafiláticas, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. Ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Benlysta pó para concentrado para solução para perfusão (secção 4.4).

Infeções

O mecanismo de ação de belimumab pode aumentar o risco para o desenvolvimento de infeções em adultos e crianças com lúpus, incluindo infeções oportunistas, e crianças mais jovens podem estar em maior risco. Em estudos clínicos controlados, a incidência de infeções graves foi semelhante entre os grupos de Benlysta e placebo; contudo casos de infeções fatais (por exemplo, pneumonia e sepsia) ocorreram mais frequentemente em doentes a receber Benlysta, em comparação com placebo (ver secção 4.8). A administração de vacinas contra o pneumococos deve ser considerada antes do início do tratamento com Benlysta. Benlysta não pode ser iniciado nos doentes com infeções graves ativas (incluindo infeções crónicas graves). Os médicos precisam de tomar precauções e avaliar cuidadosamente se os benefícios esperados se sobrepõem aos riscos ao considerar o uso de Benlysta em doentes com história de infeções recorrentes. Os médicos precisam aconselhar os doentes a contactar os seus profissionais de saúde se desenvolverem sintomas de uma infeção. Os doentes que desenvolvam uma infeção durante o tratamento com Benlysta têm de ser atentamente monitorizados e ser dada cuidadosa consideração quanto à interrupção da terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, até que a infeção seja resolvida. O risco de utilizar Benlysta em doentes com tuberculose ativa ou latente é desconhecido.

Depressão e suicídio

Em estudos clínicos controlados, por via intravenosa e subcutânea, foram notificadas perturbações do foro psiquiátrico (depressão, ideação e comportamentos suicidas, incluindo suicídios) mais

frequentemente em doentes a administrar Benlysta (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio tendo em consideração a história médica do doente e o seu estado psiquiátrico atual antes do tratamento com Benlysta e continuar a monitorizar o doente durante o tratamento. Os médicos têm de aconselhar o doente (e os seus cuidadores, quando apropriado) para contactar os seus profissionais de saúde sobre agravamento de ou novos sintomas psiquiátricos. Nos doentes que manifestarem estes sintomas, tem de ser considerada a descontinuação do tratamento.

Reações adversas cutâneas graves

Foram notificadas a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com Benlysta. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas de SSJ e de NET, e cuidadosamente monitorizados para reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Benlysta deve ser descontinuado imediatamente, e deve ser considerado um tratamento alternativo. Se o doente desenvolver SSJ ou NET com a utilização de Benlysta, o tratamento com Benlysta não poderá ser reiniciado neste doente em nenhum momento.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) tem sido notificada com o tratamento com Benlysta no LES. Os médicos têm de estar particularmente atentos para os sintomas sugestivos de LMP que os doentes possam não perceber (por exemplo, sinais ou sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem ser monitorizados para qualquer novo sintoma ou sinal ou seu agravamento, e se tais sinais/sintomas ocorrerem, o encaminhamento para um neurologista e medidas de diagnóstico apropriadas para a LMP têm de ser considerados, conforme indicado clinicamente. Se se suspeitar de LMP, a terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, tem de ser suspensa até ser excluída a LMP. Se se confirmar LMP, a terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, tem de ser descontinuada.

Imunização

As vacinas vivas não devem ser administradas durante os 30 dias antes ou concomitantemente com Benlysta, uma vez que a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infecção em pessoas a quem foram administradas vacinas vivas para doentes a quem está a ser administrado Benlysta.

Devido ao seu mecanismo de ação, belimumab pode interferir com a resposta a imunizações. Contudo, num pequeno estudo que avaliou a resposta da vacina pneumocócica 23 valente, globalmente as respostas imunitárias aos diferentes serotipos foram semelhantes nos doentes com LES a administrar Benlysta, em comparação com os que estavam a administrar o tratamento imunossupressor padrão à altura da vacinação. Os dados existentes são insuficientes para tirar conclusões sobre a resposta a outras vacinas.

Dados limitados sugerem que Benlysta não afeta significativamente a capacidade de manter uma resposta imunitária protetora referente a imunizações recebidas antes da administração de Benlysta. Num subestudo, um pequeno grupo de doentes que tinha anteriormente recebido vacinas contra o tétano, pneumococos ou gripe demonstrou manter títulos protetores após tratamento com Benlysta.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

Os medicamentos imunomodeladores, incluindo Benlysta, podem aumentar o risco de neoplasias. Recomenda-se precaução ao considerar a terapêutica com Benlysta em doentes com história de neoplasias ou ao considerar a continuidade da terapêutica em doentes que desenvolvam neoplasias. Não foram estudados doentes com neoplasias malignas nos últimos 5 anos, exceto aqueles com carcinoma cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com carcinoma do colo do útero, que tenham sido completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados.

Conteúdo em polissorbato 80

Este medicamento contém polissorbato 80 (ver secção 2). Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. A formação de algumas enzimas CYP450 é suprimida pelos níveis aumentados de certas citoquinas durante a inflamação crónica. Não é conhecido se belimumab possa ser um modulador indireto destas citoquinas. Um risco para a redução indireta da atividade CYP pelo belimumab, não pode ser excluído. No início ou na descontinuação de belimumab, tem de ser considerada a monitorização da terapêutica para os doentes em tratamento com substratos CYP com um índice terapêutico estreito, em que a dose é ajustada individualmente (por exemplo, varfarina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres em idade fértil têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Benlysta e até pelo menos 4 meses após o último tratamento.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados do uso de Benlysta em mulheres grávidas. Para além de um efeito farmacológico esperável, i.e. depleção de células B, estudos animais em macacos não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Benlysta não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Benlysta é excretado no leite materno ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. Contudo, belimumab foi detetado no leite de macacos fêmea às quais foram administrados 150 mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas.

Dado que os anticorpos maternos (IgG) são excretados no leite materno, recomenda-se que a decisão seja tomada entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com Benlysta, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de belimumab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram formalmente avaliados durante os estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se prevêem efeitos prejudiciais para estas atividades a partir da farmacologia de belimumab. É recomendado que o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Benlysta sejam consideradas ao avaliar a capacidade do doente para desempenhar tarefas que exigem julgamento, habilidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de belimumab em doentes com LES foi avaliada em três estudos por via intravenosa pré-AIM, controlados por placebo, e num estudo regional subsequente por via intravenosa controlado por placebo, num estudo por via subcutânea, controlado por placebo, e em dois estudos por via intravenosa após a comercialização, controlado por placebo; a segurança em doentes com nefrite lúpica ativa foi avaliada em um estudo por via intravenosa, controlado por placebo.

Os dados apresentados na tabela em baixo refletem a exposição em 674 doentes com LES dos três estudos clínicos pré-AIM e 470 doentes do estudo subsequente controlado por placebo, tratados com Benlysta por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal durante o período de 1 hora nos Dias 0, 14, 28 e depois de 28 em 28 dias, durante até 52 semanas), e 556 doentes com LES expostos a Benlysta por via subcutânea (200 mg uma vez por semana até 52 semanas). Os dados de segurança apresentados incluem dados para além da semana 52 em alguns doentes com LES. Os dados refletem exposição adicional em 224 doentes com nefrite lúpica ativa que receberam Benlysta por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal durante até 104 semanas). Também é incluída a informação proveniente de notificações após a comercialização.

A maioria dos doentes estava também a receber uma ou mais das seguintes terapêuticas concomitantes para LES: corticosteroides, medicamentos imunomoduladores, antimáricos, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Foram notificadas reações adversas em 84% dos doentes tratados com Benlysta e em 87% dos doentes tratados com placebo. A reação adversa mais frequentemente notificada ($\geq 5\%$ dos doentes com LES tratados com Benlysta mais o tratamento padrão e a uma taxa $\geq 1\%$ mais elevada que com placebo) foi a nasofaringite. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi de 7% para os doentes tratados com Benlysta e de 7% dos doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentemente notificadas ($> 5\%$ dos doentes com nefrite lúpica ativa tratados com Benlysta mais o tratamento padrão) foram infeção das vias respiratórias superiores, infeção do trato urinário, e herpes zóster. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi de 12,9% para os doentes tratados com Benlysta e de 12,9% dos doentes tratados com placebo.

Reações adversas cutâneas graves: Foram notificadas em associação com tratamento com Benlysta a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4).

Sumário tabelado das reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raros	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Desconhecida	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência incluída refere-se à superior observada com qualquer formulação.

Classificação de sistema de órgãos	Frequência	Reações Adversas
------------------------------------	------------	------------------

Infeções e infestações ¹	Muito frequentes	Infeções bacterianas, por exemplo bronquite, infecção do trato urinário
	Frequentes	Gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, infecção viral das vias respiratórias superiores
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações de hipersensibilidade ²
	Pouco frequentes	Reação anafilática
	Raros	Reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão
	Pouco frequentes	Comportamento suicida, ideação suicida
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Enxaqueca
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Reações no local de injeção ³ , urticária, erupção cutânea
	Pouco frequentes	Angioedema
	Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores nas extremidades
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Frequentes	Reações ² sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção, pirexia

¹ Ver “Descrição das reações adversas selecionadas” e na seção 4.4. “Infeções” para mais informação.

² As “Reações de hipersensibilidade” abrangem um grupo de termos médicos, incluindo anafilaxia, e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem hipotensão, angioedema, urticária ou outras erupções cutâneas, prurido e dispneia. As “Reações sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção” abrangem um grupo de termos médicos e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem bradicardia, mialgia, cefaleias, erupção cutânea, urticária, pirexia, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Uma vez que existe alguma sobreposição de sinais e sintomas, não é possível em todos os casos distinguir entre reações de hipersensibilidade e reações sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção.

³ Aplica-se apenas à formulação subcutânea.

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados apresentados em baixo são um agregado dos três estudos clínicos pré-AIM por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa apenas) e do estudo clínico por via subcutânea. “Infeções” e “Perturbações do foro psiquiátrico” também incluem informação de um estudo após a comercialização.

Reações sistémicas relacionadas com a injeção ou perfusão e de hipersensibilidade: as reações sistémicas relacionadas com a injeção ou perfusão e de hipersensibilidade foram geralmente

observadas no dia da administração, mas podem também ocorrer reações de hipersensibilidade agudas alguns dias após a administração da dose. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de reações de hipersensibilidade significativas podem encontrar-se em maior risco. A incidência das reações à perfusão e hipersensibilidade após a administração por via intravenosa que ocorreram nos 3 dias após uma perfusão foi de 12% no grupo a receber Benlysta e 10% no grupo a receber placebo, com 1,2% e 0,3%, respetivamente, a necessitarem de descontinuação permanente do tratamento.

A incidência de reações sistémicas após a injeção e reações de hipersensibilidade que ocorreram nos 3 dias após a administração por via subcutânea foi de 7% no grupo a receber Benlysta e 9% no grupo a receber placebo. As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas com a administração por via subcutânea e que necessitaram de descontinuação permanente do tratamento foram notificadas em 0,2% dos doentes a receber Benlysta e em nenhum dos doentes a receber placebo.

Infeções: A incidência global de infeções nos estudos de LES por via intravenosa e subcutânea pré-AIM foi de 63% em ambos os grupos que administraram Benlysta ou placebo. As infeções ocorreram em pelo menos 3% dos doentes que administraram Benlysta, e pelo menos 1% mais frequentemente do que os doentes que administraram placebo, foram infeção viral das vias respiratórias superiores bronquite e infeção bacteriana do trato urinário. As infeções graves ocorreram em 5% dos doentes em ambos os grupos que administraram Benlysta ou placebo, as infeções oportunistas graves representaram 0,4% e 0% destas, respetivamente. As infeções que originaram descontinuação do tratamento ocorreram em 0,7% dos doentes a administrar Benlysta e 1,5% dos doentes a administrar placebo. Algumas infeções foram graves ou fatais.

Para informação sobre as infeções observadas em doentes pediátricos com LES, ver em baixo a secção População pediátrica.

No estudo da nefrite lúpica, os doentes estavam a receber uma terapêutica padrão de base (ver secção 5.1) e a incidência global de infeções foi de 82% em doentes que administraram Benlysta, em comparação com 76% em doentes que administraram placebo. Ocorreram infeções graves em 13,8% dos doentes que administraram Benlysta e em 17,0% dos doentes que administraram placebo. Ocorreram infeções fatais em 0,9% (2/224) dos doentes que administraram Benlysta e em 0,9% (2/224) dos doentes que administraram placebo.

Num estudo de LES de segurança após a comercialização, de 52 semanas, em dupla ocultação, com aleatorização (BEL115467), que avaliou a mortalidade e os acontecimentos adversos específicos em adultos, os casos de infeção grave ocorreram em 3,7% dos doentes que receberam Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa) vs. 4,1% dos doentes que receberam placebo. Contudo os casos de infeções fatais (por exemplo, pneumonia e sepsia) ocorreram em 0,45% (9/2002) dos doentes tratados com Benlysta vs. 0,15% (3/2001) dos doentes que administraram placebo, enquanto que a incidência de mortalidade por todas as causas foi de 0,50% (10/2002) vs. 0,40% (8/2001), respetivamente. A maioria dos casos de infeção fatal foi observada durante as primeiras 20 semanas de tratamento com Benlysta.

Perturbações do foro psiquiátrico: Nos estudos clínicos de LES por via intravenosa pré-AIM, foram notificados acontecimentos psiquiátricos graves em 1,2% (8/674) dos doentes a administrar 10 mg/kg de peso corporal de Benlysta e em 0,4% (3/675) dos doentes a administrar placebo. A depressão grave foi notificada em 0,6% (4/674) dos doentes a administrar 10 mg/kg de peso corporal de Benlysta e em 0,3% (2/675) dos doentes a administrar placebo. Ocorreram dois suicídios nos doentes tratados com Benlysta (incluindo um a administrar Benlysta 1 mg/kg de peso corporal).

Num estudo de LES após a comercialização foram notificados acontecimentos do foro psiquiátrico graves em 1,0% (20/2002) dos doentes a administrar Benlysta e em 0,3% (6/2001) dos doentes a administrar placebo. A depressão grave foi notificada em 0,3% (7/2002) dos doentes a administrar Benlysta e em < 0,1% (1/2001) dos doentes a administrar placebo. A incidência global de ideação ou comportamento suicida grave ou comportamento autodestrutivo sem intenção suicida foi de 0,7%

(15/2002) nos doentes a administrar Benlysta e de 0,2% (5/2001) no grupo placebo. Não foram notificados suicídios em nenhum dos grupos.

Nos estudos de LES por via intravenosa acima, os doentes com história de perturbações do foro psiquiátrico não foram excluídos.

No estudo de LES por via subcutânea, que excluiu os doentes com história de perturbações do foro psiquiátrico, foram notificados acontecimentos psiquiátricos graves em 0,2% (1/556) dos doentes a administrar Benlysta e em nenhum dos doentes a administrar placebo. Não foram notificados acontecimentos relacionados com depressão grave ou suicídios em nenhum dos grupos.

Leucopenia: A incidência de leucopenia notificada em doentes com LES como acontecimento adverso foi de 3% no grupo a administrar Benlysta e de 2% no grupo a administrar placebo.

Reações no local de injeção: No estudo clínico de LES por via subcutânea, a frequência de reações no local de injeção foi de 6,1% (34/556) e 2,5% (7/280) para os doentes a administrar Benlysta e placebo, respetivamente. Estas reações no local de injeção (mais frequentemente dor, eritema, hematoma, prurido e endurecimento) foram de gravidade ligeira a moderada. A maioria não requereu a descontinuação do medicamento.

População pediátrica

O perfil das reações adversas em doentes pediátricos baseia-se num estudo por via subcutânea e num estudo por via intravenosa.

Num ensaio aberto de 52 semanas, em que 25 doentes pediátricos (10 a 17 anos de idade) com LES receberam Benlysta por via subcutânea, numa exposição comparável à dos adultos (200 mg num intervalo de administração definido com base no peso corporal, em associação com tratamentos concomitantes), o perfil de segurança em doentes pediátricos que receberam Benlysta por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido do belimumab.

Num ensaio controlado por placebo de 52 semanas, em que 53 doentes (6 a 17 anos de idade) com LES receberam Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa nos Dias 0, 14, 28, e posteriormente, a cada 28 dias, em associação com tratamentos concomitantes), não foram observados novos sinais de segurança na população pediátrica com idade igual e superior a 12 anos (n=43). Os dados de segurança em crianças com menos de 12 anos de idade (n=10) são limitados.

Infeções

Grupo dos 5 aos 11 anos de idade: foram notificadas infeções em 8/10 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 3/3 doentes que receberam placebo, foram notificadas infeções graves em 1/10 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 2/3 doentes que receberam placebo (ver secção 4.4).

Grupo dos 12 aos 17 anos de idade: foram notificadas infeções em 22/43 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 25/37 doentes que receberam placebo; foram notificadas infeções graves em 3/43 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 3/37 doentes que receberam placebo. Na fase de extensão aberta, foi registada uma infeção fatal num doente que recebeu Benlysta por via intravenosa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica de sobredosagem com Benlysta é limitada. As reações adversas notificadas em associação com casos de sobredosagem foram consistentes com as esperadas para belimumab.

Duas doses até 20 mg/kg de peso corporal administradas com 21 dias de intervalo por perfusão intravenosa foram administradas a seres humanos sem aumento na incidência ou gravidade das reações adversas quando comparadas com doses de 1, 4 ou 10 mg/kg de peso corporal.

No caso de sobredosagem não intencional, os doentes devem ser cuidadosamente observados e, se apropriado, devem ser administrados cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG04

Mecanismo de ação

Belimumab é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BLyS, também referida como BAFF e TNFSF13B). Belimumab bloqueia a ligação do BLyS solúvel, um fator de sobrevivência celular, aos seus receptores nas células B. Belimumab não se liga às células B diretamente, mas ao ligar-se ao BLyS, Belimumab inibe a sobrevivência das células B, incluindo as células B autorreativas, e reduz a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas.

Os níveis de BLyS estão elevados em doentes com LES e outras doenças autoimunes. Existe uma associação entre os níveis plasmáticos de BLyS e a atividade da doença LES. A contribuição relativa dos níveis de BLyS para a patofisiologia do LES não está completamente compreendida.

Efeitos farmacodinâmicos

A mediana dos níveis IgG à semana 52 foi reduzida em 11% nos doentes com LES a receberem Benlysta, em comparação com o aumento em 0,7% nos doentes a receber placebo.

Em doentes com anticorpos anti ds-ADN na linha de base inicial, a mediana dos níveis de anticorpos anti ds-ADN à semana 52 foi reduzida em 56% nos doentes a receber Benlysta, em comparação com 41% nos doentes a receber placebo. Nos doentes com anticorpos anti-dsADN na linha de base inicial, à semana 52, 18% dos doentes tratados com Benlysta tinham convertido para anti-dsADN negativos, em comparação com 15% dos doentes a receber placebo.

Em doentes com LES com níveis de complemento baixos, foi observada à semana 52 a normalização de C3 e C4 em 42% e 53% dos doentes a receberem Benlysta e em 21% e 20% dos doentes a receberem placebo, respectivamente.

Benlysta reduziu significativamente a circulação global das células B, transitórias, *naïve* (não ativadas) e LES bem como células plasmáticas, à semana 52. As reduções nas células B *naïve* e transitórias bem como no subgrupo das células B LES, foram observadas tão cedo como à semana 8. As células de memória aumentaram inicialmente e diminuíram lentamente em direção à linha de base inicial à semana 52.

A resposta das células B e IgG ao tratamento a longo prazo com Benlysta por via intravenosa foi avaliada num estudo de extensão de LES, não controlado. Após 7 anos e meio de tratamento (incluindo o estudo principal de 72 semanas), foi observada uma diminuição substancial e sustentada em vários subtipos de células B, conduzindo a uma redução mediana de 87% nas células B não

ativadas (*naive*), de 67% nas células B de memória, de 99% nas células B ativadas e uma redução mediana de 92% dos níveis das células plasmáticas após mais de 7 anos de tratamento. Após cerca de 7 anos, foi observada uma redução mediana de 28% dos níveis de IgG, com 1,6% dos indivíduos a terem uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dl. Ao longo do estudo, a incidência de notificações de acontecimentos adversos, em geral, manteve-se estável ou diminuiu.

Em doentes com nefrite lúpica ativa, após o tratamento com Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa) ou placebo, houve um aumento nos níveis séricos de IgG que foi associado à diminuição da proteinúria. Em relação ao placebo, foram observados aumentos mais pequenos nos níveis séricos de IgG no grupo de Benlysta, conforme expectável com o conhecido mecanismo de belimumab. Na Semana 104, o aumento percentual mediano, desde a linha de base, em IgG foi de 17% para Benlysta e 37% para o placebo. As reduções em autoanticorpos, os aumentos no complemento e reduções na circulação global das células B e subtipos de células B observados foram consistentes com os estudos de LES.

Num estudo por via intravenosa em doentes pediátricos com LES (6 a 17 anos de idade) e num estudo por via subcutânea em doentes pediátricos com LES (10 a 17 anos de idade), a resposta farmacodinâmica foi consistente com os dados obtidos em adultos (ver secção 4.2).

Imunogenicidade

No estudo por via subcutânea foram analisadas amostras séricas de mais de 550 doentes adultos com LES, não foram detetados anticorpos anti-belimumab durante o tratamento ou após o tratamento com 200 mg de belimumab por via subcutânea. No estudo da nefrite lúpica em que 224 doentes adultos receberam Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, não foram detetados anticorpos anti-belimumab.

Num estudo por via intravenosa em doentes pediátricos com LES, com idades entre 6 e 17 anos de idade (n=53), e num estudo por via subcutânea em doentes pediátricos com LES, com idades entre 10 e 17 anos de idade (n=25), nenhum dos doentes desenvolveu anticorpos anti-belimumab (ver secção 4.2).

Eficácia e segurança clínicas

LES

Injeção subcutânea

A eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea foi avaliada num estudo de Fase III com aleatorização, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 52 semanas (HGS1006-C1115; BEL112341), realizado em 836 doentes adultos com um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. Os doentes elegíveis tinham doença LES ativa, definida como um resultado ≥ 8 na escala SELENA-SLEDAI e resultados positivos no teste para deteção de anticorpos antinucleares (ANA ou anti-dsADN; títulos de ANA $\geq 1:80$ e/ou um resultado positivo anti-dsADN [≥ 30 unidades/ml]) durante avaliação inicial. Os doentes estavam a receber um regime terapêutico estável (cuidados padrão) para LES, que consistia num dos seguintes (isolados ou em combinação): corticosteroides, antimáláricos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou outros imunossupressores. Os doentes eram excluídos do estudo se tinham lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central ou nefrite lúpica ativa grave.

Este estudo foi realizado nos EUA, América do Sul, Europa e Ásia. A mediana das idades dos doentes foi de 37 anos (intervalo de 18 a 77 anos) e a maioria (94%) era do género feminino. A medicação prévia concomitante incluiu corticosteroides (86%; $> 7,5$ mg/dia de prednisona equivalente a 60%), imunossupressores (46%) e antimáláricos (69%). Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para a administração de 200 mg de belimumab ou placebo, por via subcutânea, uma vez por semana durante 52 semanas.

Na linha de base inicial, 62,2% dos doentes tinha atividade elevada da doença (resultado SELENA SLEDAI de ≥ 10), 88% dos doentes tinha envolvimento mucocutâneo, 78% dos doentes tinham envolvimento musculoesquelético, 8% dos doentes tinham envolvimento hematológico, 12% dos doentes tinham envolvimento renal e 8% dos doentes tinham envolvimento vascular dos órgãos.

O objetivo primário de eficácia foi um objetivo composto (Índice de Resposta LES) que definia a resposta como o atingir cada um dos seguintes critérios à semana 52 quando comparado com a linha de base inicial:

- redução de ≥ 4 pontos na escala SELENA-SLEDAI, e
- sem novos resultados de envolvimento de órgãos na escala *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) ou 2 novos resultados de envolvimento orgânico BILAG B, e
- sem agravamento (aumento $< 0,30$ pontos) na escala de Avaliação Médica Global (PGA)

O Índice de Resposta LES mede a melhoria da atividade da doença LES, sem agravamento de qualquer sistema de órgãos ou na condição geral do doente.

Tabela 1. Taxa de resposta à Semana 52

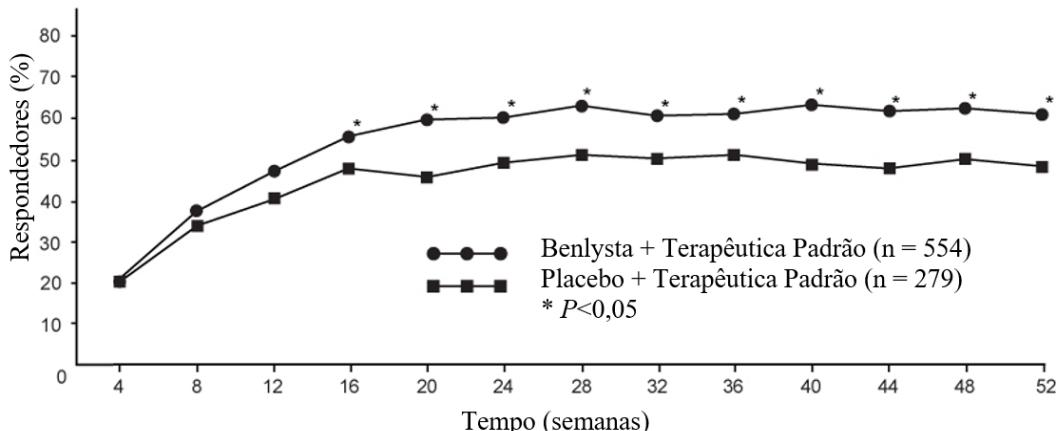
Resposta ¹	Placebo ² (n=279)	Benlysta ² 200 mg semanalmente (n=554)
Índice de resposta LES	48,4%	61,4% (p=0,0006)
Diferença observada vs. placebo		12,98%
<i>Odds Ratio</i> (OR) (IC 95%) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componentes do Índice de resposta LES		
Percentagem de doentes com redução na escala SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p=0,0005)
Percentagem de doentes sem agravamento medido pelo índice BILAG	74,2%	80,9% (p=0,0305)
Percentagem de doentes sem agravamento medido por PGA	72,8%	81,2% (p=0,0061)

¹ A análise excluiu qualquer indivíduo que não tivesse uma avaliação na linha de base para qualquer um dos componentes (1 para placebo; 2 para Benlysta).

² Todos os doentes receberam a terapêutica padrão.

As diferenças entre os grupos de tratamento foram aparentes pela semana 16 e sustentadas até à semana 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporção de respondedores SRI por consulta



Os picos (*flares*) no LES foram definidos pelo Índice de Picos SELENA SLEDAI no LES. O risco do primeiro pico foi reduzido em 22% durante as 52 semanas de observação no grupo a administrar Benlysta, em comparação com o grupo a administrar placebo (*Hazard Ratio*=0,78, $p=0,0061$). A mediana do tempo para o primeiro pico, entre os doentes que tiveram um pico, foi atrasado no grupo a administrar Benlysta quando comparado com placebo (190 dias vs. 141 dias). Foram observados picos graves em 10,6% dos doentes no grupo a administrar Benlysta em comparação com 18,2% dos doentes no grupo a administrar placebo ao longo das 52 semanas de observação (diferença observada entre tratamentos = -7,6%). O risco de picos graves foi reduzido em 49% durante as 52 semanas de observação no grupo a administrar Benlysta, em comparação com o grupo a administrar placebo (risco relativo=0,51, $p=0,0004$). A mediana do tempo para o primeiro pico grave, entre os doentes que tiveram um pico grave, foi atrasada nos doentes a administrar Benlysta, em comparação com o placebo (171 dias vs. 118 dias).

A percentagem de doentes a administrar mais de 7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente) na linha de base inicial, aos quais a média de corticosteroides foi reduzida em pelo menos 25% desde a linha basal inicial para a dose equivalente de prednisona \leq 7,5 mg/dia durante as semanas 40 e 52, foi de 18,2% no grupo a administrar Benlysta e 11,9% no grupo a administrar placebo ($p=0,0732$).

Benlysta demonstrou melhorias na fadiga quando comparado com placebo, medido pela escala de fadiga FACIT. A alteração média ajustada do resultado à Semana 52 a partir da linha de base inicial é significativamente maior com Benlysta quando comparado com placebo (4,4 vs. 2,67, $p=0,0130$).

A análise do subgrupo do objetivo primário demonstrou que o maior benefício foi observado em doentes com atividade mais elevada da doença na linha de base inicial incluindo doentes com resultados SELENA SLEDAI \geq 10 ou doentes que necessitavam de esteroides para controlar a sua doença ou doentes com níveis de complemento baixos.

Adicionalmente, no grupo previamente identificado serologicamente ativo, tal como doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos para anti-dsADN na linha de base inicial, também demonstrou uma resposta relativa superior, ver Tabela 2 para os resultados deste exemplo de um grupo com atividade da doença elevada.

Tabela 2. Doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos anti-dsADN na linha de base inicial

Subgrupo	Anti-dsADN positivo E complemento baixo	
	Placebo	Benlysta 200 mg semanalmente
	(n=108)	(n=246)
Taxa de resposta <i>systemic lupus erythematosus responder index</i> (SRI) à Semana 52 ¹ (%)	47,2	64,6 (p=0,0014) 17,41
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		
Picos graves ao longo das 52 semanas:	(n=108)	(n=248)
Doentes que sofreram um pico grave (%)	31,5	14,1
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		17,4 0,8 (0,24; 0,61) (p<0,0001)
Tempo até um pico grave [HR (IC 95%)]		
	(n=70)	(n=164)
Redução de prednisona em $\geq 25\%$ desde a linha de base inicial até $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 até 52 ² (%)	11,4	20,7 (p=0,0844) 9,3
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (diferença média)		
	(n=108)	(n=248)
Melhoria na escala de fadiga FACIT desde a linha de base inicial até à Semana 52 (média):	2,4	4,6 (p=0,0324)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (diferença média)		2,1

¹ A análise à taxa de resposta SRI à Semana 52 excluiu qualquer indivíduo que não tivesse uma avaliação na linha de base (2 para Benlysta).

² Entre doentes com dose de prednisona $> 7,5$ mg/dia na linha de base inicial

A eficácia e segurança de Benlysta em combinação com um único ciclo de rituximab foi estudado num estudo de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 104 semanas realizado que incluiu 292 doentes (BLISS-BELIEVE). O objetivo primário foi a proporção de indivíduos com o estado da doença controlado definido como um resultado SLEDAI-2K ≤ 2 , alcançado sem imunossupressores e com corticosteroides numa dose equivalente de prednisona ≤ 5 mg/dia na Semana 52. Isto foi alcançado em 19,4% (n=28/144) dos doentes tratados com Benlysta em combinação com rituximab e em 16,7% (n=12/72) dos doentes tratados com Benlysta em combinação com placebo (*odds ratio* 1,27; IC 95%:0,60, 2,71; p=0,5342). Foi observado uma frequência maior de acontecimentos adversos (91,7% vs. 87,5%), acontecimentos adversos graves (22,2% vs. 13,9%) e infeções graves (9,0% vs. 2,8%) em doentes tratados com Benlysta em combinação com rituximab quando comparado com Benlysta em combinação com placebo.

Nefrite lúpica

Injeção subcutânea

A eficácia e a segurança de Benlysta 200 mg administrado por via subcutânea a doentes com nefrite lúpica ativa baseiam-se em dados sobre a administração de Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa e na modelação e simulação farmacocinética (ver secção 5.2).

No estudo de LES por via subcutânea, descrito acima, os doentes que tinham nefrite lúpica ativa grave foram excluídos; contudo, 12% dos doentes tinham envolvimento do domínio do órgão renal na linha de base (com base na avaliação SELENA SLEDAI). Foi realizado o seguinte estudo na nefrite lúpica ativa.

Perfusão intravenosa

A eficácia e a segurança de Benlysta 10 mg/kg de peso corporal administrado por via intravenosa durante um período de 1 hora nos Dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias, foram avaliadas num estudo de Fase III com aleatorização (1:1), em dupla ocultação, controlado por placebo, de 104 semanas (BEL114054), realizado em 448 doentes com nefrite lúpica ativa. Os doentes tinham um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios da classificação ACR, nefrite lúpica de Classe III, IV, e/ou V comprovada por biópsia e tinham doença renal ativa no rastreio que necessitava de terapêutica padrão. A terapêutica padrão incluía corticosteroides, 0 a 3 administrações de metilprednisolona por via intravenosa (500 a 1000 mg por administração), seguidas de prednisona oral 0,5 a 1 mg/kg/dia com uma dose diária total \leq 60 mg/dia, reduzida para \leq 10 mg/dia na Semana 24 com:

- micofenolato de mofetil 1 a 3 g/dia por via oral ou micofenolato de sódio 720 a 2160 mg/dia para indução e manutenção, ou
- ciclofosfamida 500 mg por via intravenosa a cada 2 semanas durante 6 perfusões para indução, seguida de azatioprina por via oral numa dose-alvo de 2 mg/kg/dia para manutenção.

Este estudo foi realizado na Ásia, na América do Norte, na América do Sul e na Europa. A mediana das idades dos doentes foi de 31 anos (intervalo: 18 a 77 anos); a maioria (88%) era do género feminino.

O objetivo primário de eficácia foi *Primary Efficacy Renal Response* (PERR) na Semana 104 definido como uma resposta na Semana 100 confirmada por uma medição de repetição na Semana 104 dos seguintes parâmetros: razão de proteína/creatinina na urina (uPCR) \leq 700 mg/g (79,5 mg/mmol) e taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) \geq 60 ml/min/1,73m² ou nenhuma diminuição na eGFR de $>$ 20% do valor pré-pico.

Os principais objetivos de eficácia secundários incluíram:

- Resposta Renal Completa (RRC) definida como uma resposta na Semana 100 confirmada por uma medição de repetição na Semana 104 dos seguintes parâmetros: uPCR $<$ 500 mg/g (56,8 mg/mmol) e eGFR \geq 90 ml/min/1,73m² ou nenhuma diminuição da eGFR de $>$ 10% do valor pré-pico.
- PERR na Semana 52.
- Tempo até acontecimento renal ou morte (o acontecimento renal é definido como o primeiro acontecimento da doença renal terminal, duplicação da creatinina sérica, agravamento renal [definido como proteinúria aumentada e/ou função renal comprometida], ou recebimento de terapêutica proibida relacionada com a doença renal).

Para os objetivos PERR e RRC, o tratamento com esteroides teve de ser reduzido para \leq 10 mg/dia desde a Semana 24 para ser considerado um respondedor. Para estes objetivos, os doentes que descontinuaram o tratamento cedo, que receberam medicação proibida, ou que se retiraram cedo do estudo foram considerados não respondedores.

A proporção de doentes que atingiu o PERR na Semana 104 foi significativamente mais elevada em doentes que receberam Benlysta em comparação com o placebo. Os principais objetivos de eficácia secundários também mostraram uma melhoria significativa com Benlysta em comparação com o placebo (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados de eficácia em doentes adultos com nefrite lúpica

Objetivo de eficácia	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferença observada vs. placebo	Odds/Hazard ratio vs. placebo (IC 95%)	Valor-p
PERR na Semana 104¹ Respondedores	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componentes de PERR					
Razão de proteína/ creatinina na urina ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² ou nenhuma diminuição da eGFR desde o valor pré- pico de > 20%	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Sem falha no tratamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC na Semana 104¹ Respondedores	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componentes da RRC					
Razão de proteína/ creatinina na urina < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ² ou nenhuma diminuição da eGFR desde o valor pré- pico de > 10%	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Sem falha no tratamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR na Semana 52¹ Respondedores	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tempo até acontecimento renal ou morte¹ Percentagem de doentes com acontecimento ²	28,3%	15,7%	-		
Tempo até acontecimento [Hazard ratio (IC 95%)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

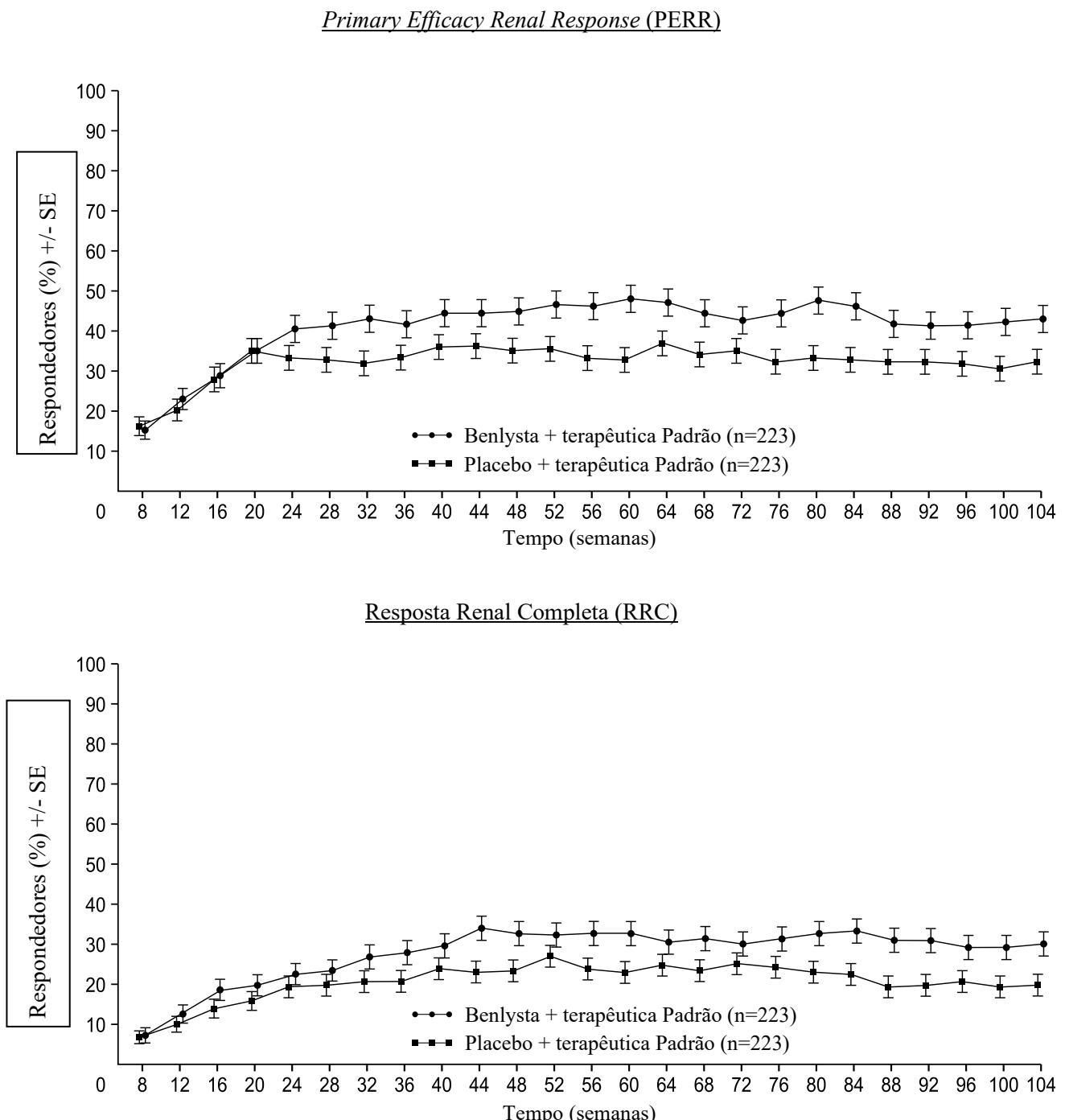
¹PERR na Semana 104 foi a análise de eficácia primária; RRC na Semana 104, PERR na Semana 52 e o tempo até acontecimento renal ou morte foram incluídos na hierarquia de testagem pré-especificada.

²Ao excluir as mortes da análise (1 para Benlysta; 2 para o placebo), a percentagem de doentes com um acontecimento renal foi de 15,2% para Benlysta em comparação com 27,4% para placebo (HR=0,51; IC 95%: 0,34; 0,78).

³Falha no tratamento: Doentes que tomaram medicação proibida pelo protocolo.

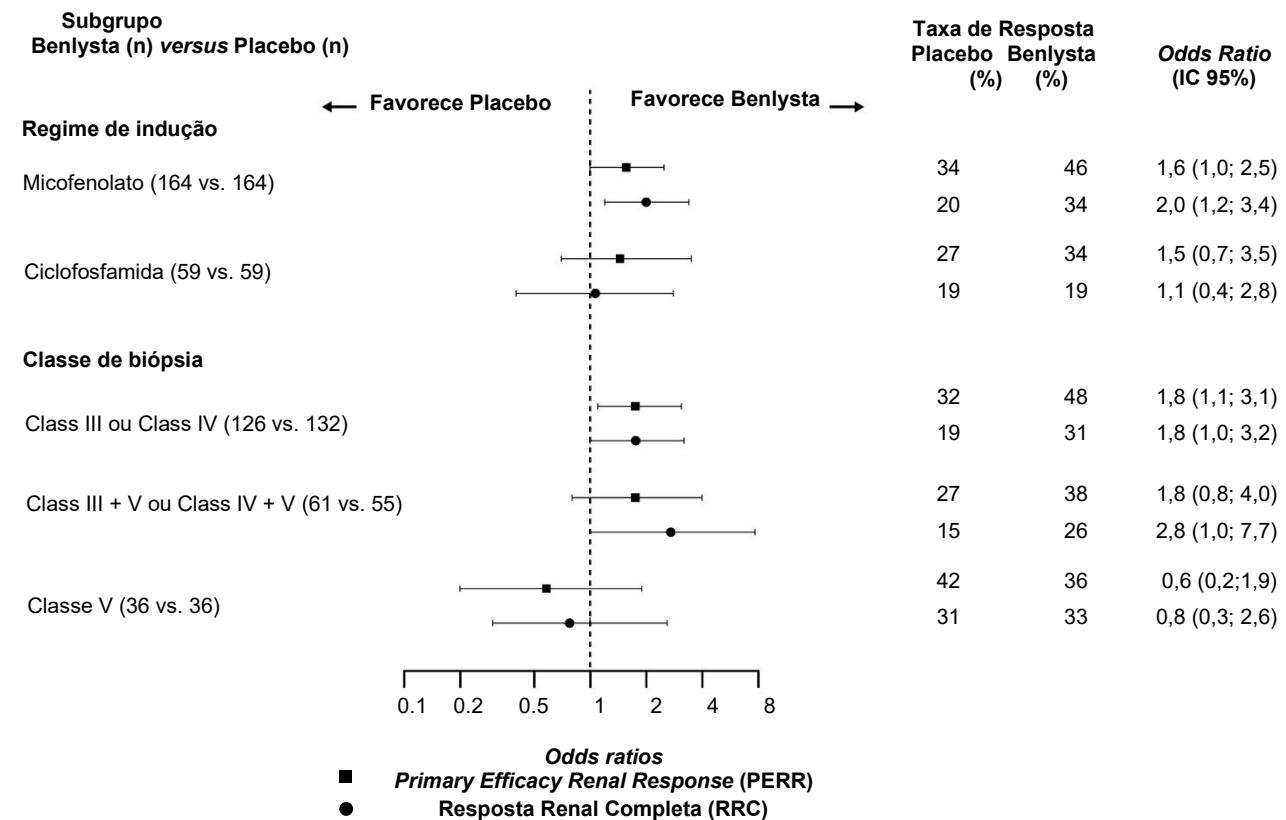
Uma percentagem numericamente mais elevada de doentes a receber Benlysta atingiu o PERR a partir da Semana 24 em comparação com placebo, e esta diferença de tratamento foi mantida até à Semana 104. A partir da Semana 12, uma percentagem numericamente mais elevada de doentes a receber Benlysta atingiu a RRC, em comparação com placebo, e a diferença numérica foi mantida até à Semana 104 (Figura 2).

Figura 2. Taxas de resposta em adultos com nefrite lúpica por visita



Na análise de subgrupos descritiva, os objetivos de eficácia primários (PERR e RRC) foram examinados pelo regime de indução (micofenolato ou ciclofosfamida) e classe de biópsia (Classe III ou IV, Classe III + V ou Classe IV + V, ou Classe V) (Figura 3).

Figura 3. Odds ratio de PERR e RRC na Semana 104 entre subgrupos



Idade e raça

Idade

Não se observaram diferenças na eficácia ou segurança em doentes com LES ≥ 65 anos de idade aos quais Benlysta foi administrado por via intravenosa ou subcutânea em comparação com a população geral nos estudos controlados por placebo, contudo o nº de doentes com idade ≥ 65 anos (62 doentes para eficácia e 219 para a segurança) não é suficiente para determinar se respondem de forma diferente da dos doentes mais novos.

Doentes de raça negra

Nos ensaios clínicos controlados por placebo de Benlysta por via subcutânea foram incluídos muito pouco doentes de raça negra, para se poderem retirar conclusões significativas sobre os efeitos da raça nos resultados clínicos.

A segurança e a eficácia de Benlysta administrado por via intravenosa foram avaliadas em doentes de raça negra. A informação atualmente disponível está descrita no Resumo das Características do Medicamento de Benlysta 120 mg e 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

População pediátrica

LES

Injeção subcutânea

A solução injetável de Benlysta 200 mg em seringa pré-cheia não foi avaliada em doentes pediátricos (ver secção 4.2). Para Benlysta 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia, a segurança e a eficácia de Benlysta administrado por via subcutânea a doentes pediátricos de 5 a < 18 anos de idade com LES ativo são sustentadas por um modelo farmacocinético populacional e por uma simulação que integra

dados de um estudo farmacocinético aberto de 25 doentes pediátricos com LES ativo aos quais foi administrado Benlysta por via subcutânea (200908), e de um estudo de doentes pediátricos com LES ativo aos quais foi administrado Benlysta por via intravenosa (PLUTO) descrito abaixo (ver secção 5.2).

Perfusão intravenosa

A segurança e eficácia de Benlysta foram avaliadas num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, de 52 semanas (PLUTO) realizado em 93 doentes pediátricos com um diagnóstico de LES de acordo com o critério da classificação ACR. Os doentes tinham LES ativo, definido como um resultado ≥ 6 na escala SELENA-SLEDAI e autoanticorpos positivos na triagem, como descrito nos ensaios clínicos realizados em adultos. Os doentes estavam a seguir um regime de tratamento estável para o LES (tratamento padrão) e tinham critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos realizados em adultos. Foram excluídos do estudo os doentes com nefrite lupica ativa grave, lúpus ativo grave do SNC, imunodeficiência primária, deficiência de IgA ou infecções agudas ou crónicas que necessitassem de tratamento. O estudo foi realizado nos Estados Unidos da América, América do Sul, Europa e Ásia. A idade mediana dos doentes foi de 15 anos de idade (intervalo entre os 6 e 17 anos). No grupo dos 5 a 11 anos de idade (n=13) os resultados na escala SELENA-SLEDAI variou entre 4 a 13, e no grupo dos 12 a 17 anos de idade (n=79), o resultado na escala SELENA-SLEDAI variou entre 4 a 20. A maioria (94,6%) dos doentes era do sexo feminino. O estudo não foi desenhado para comparações estatísticas e todos os dados são descritivos.

O objetivo primário de eficácia foi o Índice de Resposta LES (*SLE Responder Index* - SRI) na semana 52, conforme descrito nos ensaios clínicos intravenosos nos adultos. Observou-se uma proporção mais elevada de doentes pediátricos que atingiram uma resposta SRI nos doentes que receberam Benlysta, em comparação com o placebo. A resposta relativa aos componentes individuais do objetivo primário foi consistente com a do SRI (Tabela 4).

Tabela 4. Taxa de resposta pediátrica à semana 52

Resposta¹	Placebo (n=40)	Benlysta 10 mg/kg (n=53)
Índice de Resposta LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes do Índice de Resposta LES		
Percentagem de doentes com redução na escala SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percentagem de doentes sem agravamento segundo o índice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percentagem de doentes sem agravamento segundo o PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ A análise excluiu qualquer indivíduo que não tivesse uma avaliação na linha de base para qualquer um dos componentes (1 no grupo placebo).

Entre os doentes que experienciaram um surto grave, o dia mediano do estudo para o primeiro surto grave foi o Dia 150 no grupo de Benlysta e o Dia 113 no grupo do placebo. Foram observados surtos graves em 17,0% dos doentes no grupo de Benlysta, em comparação com 35,0% no grupo do placebo, ao longo das 52 semanas de observação (diferença de tratamento observada =18,0%; *hazard*

ratio=0,36; IC 95%: 0,15; 0,86). Estes resultados foram consistentes com os encontrados nos ensaios clínicos por via intravenosa realizados em adultos.

De acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta para LES Juvenil da *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Colégio Americano de Reumatologia (PRINTO/ACR)*, uma proporção superior de doentes pediátricos aos quais foi administrado Benlysta demonstrou melhoria em comparação com o placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Índice de resposta PRINTO/ACR à Semana 52

	Proporção de doentes com pelo menos 50% de melhoria em quaisquer 2 dos 5 componentes ¹ e não mais do que um dos restantes agravou em mais de 30 %	Proporção de doentes com pelo menos 30% de melhoria em 3 dos 5 componentes ¹ e não mais do que um dos restantes agravou em mais de 30 %		
	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53
Resposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferença 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 Os cinco componentes PRINTO/ACR foram a percentagem alterada na Semana 52 em: Avaliação Global dos Pais (Parent GA), PGA, pontuação SELENA SLEDAI, proteinúria de 24 horas e pontuação no domínio da função física *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC)*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos subcutâneos seguintes são baseados em estimativas dos parâmetros da população de 661 doentes, incluindo 554 doentes com LES e 107 indivíduos saudáveis, que administraram Benlysta por via subcutânea.

Absorção

Benlysta em seringa pré-cheia destina-se à administração por injeção por via subcutânea.

Após a administração por via subcutânea, a biodisponibilidade de belimumab foi aproximadamente 74%. A exposição no estado de equilíbrio foi atingida após aproximadamente 11 semanas de administração subcutânea. A concentração sérica máxima (Cmáx) de belimumab no estado de equilíbrio foi de 108 µg/ml.

Distribuição

Belimumab distribuiu-se pelos tecidos com um volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) de aproximadamente 5 litros.

Biotransformação

Belimumab é uma proteína para a qual a via metabólica expectável é a degradação em pequenos peptídos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas largamente disseminadas. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Eliminação

Após a administração subcutânea, belimumab apresentou um tempo de semivida de eliminação de 18,3 dias. A depuração sistémica foi de 204 ml/dia.

Estudo de nefrite lúpica

Realizou-se uma análise farmacocinética populacional em 224 doentes adultos com nefrite lúpica que administraram Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa (Dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias até 104 semanas). Nos doentes com nefrite lúpica, devido à atividade da doença renal, a depuração de belimumab foi inicialmente mais elevada do que a observada em estudos de LES; contudo, após 24 semanas de tratamento e durante o resto do estudo, a depuração e a exposição de belimumab foram semelhantes às observadas em doentes adultos com LES que administraram belimumab 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa.

Com base na simulação e no modelo farmacocinético populacional, prevê-se que as concentrações médias no estado de equilíbrio da administração subcutânea de belimumab 200 mg, uma vez por semana em adultos com nefrite lúpica, sejam semelhantes às observadas em adultos com nefrite lúpica a administrar belimumab 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa a cada 4 semanas.

Populações especiais de doentes

População pediátrica: A solução injetável de Benlysta 200 mg em seringa pré-cheia não foi avaliada em doentes pediátricos (ver secção 4.2). Para Benlysta 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia, os parâmetros farmacocinéticos do belimumab administrado por via subcutânea baseiam-se numa análise farmacocinética populacional de 25 doentes de um estudo farmacocinético de Fase II em doentes pediátricos com LES que receberam belimumab por via subcutânea e de um estudo de Fase II em doentes pediátricos com LES que receberam belimumab por via intravenosa. Após a administração subcutânea de 200 mg de belimumab em doentes pediátricos com idades entre os 5 e menos de 18 anos [semanalmente (doentes com peso ≥ 50 kg), a cada 10 dias (doentes com peso entre 30 e < 50 kg) ou a cada 2 semanas (doentes com peso entre 15 e < 30 kg)], a concentração média de belimumab no estado equilíbrio é estimada como sendo semelhante à dos indivíduos adultos com LES após a administração subcutânea de 200 mg de belimumab semanalmente, e semelhante à de doentes pediátricos com LES após a administração intravenosa de belimumab 10 mg/kg de peso corporal nos Dias 0, 14 e 28, e posteriormente em intervalos de 4 semanas. Estima-se que, no estado de equilíbrio, os valores simulados da média geométrica de C_{\max} , $C_{\text{média}}$, C_{\min} e AUC (calculadas ao longo do intervalo de administração) sejam de 124 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 119 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 111 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 834 dia• $\mu\text{g}/\text{ml}$ para doentes pediátricos com peso ≥ 50 kg a receber belimumab uma vez por semana, 114 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 105 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 1051 dia• $\mu\text{g}/\text{ml}$ para doentes pediátricos com peso entre 30 e < 50 kg a receber belimumab a cada 10 dias, e 119 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 103 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 1438 dia• $\mu\text{g}/\text{ml}$ para doentes pediátricos com peso entre 15 e < 30 kg a receber belimumab a cada 2 semanas.

Indivíduos idosos: Benlysta foi estudado num número limitado de doentes idosos. A idade não afetou a exposição ao belimumab na população farmacocinética subcutânea em análise. Contudo, dado o reduzido número de indivíduos com ≥ 65 anos de idade, um efeito relacionado com a idade não pode ser conclusivamente excluído.

Compromisso renal: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de belimumab. Durante o desenvolvimento clínico, Benlysta foi estudado num número limitado de doentes com LES com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CrCl] ≥ 60 e < 90 ml/min), moderado ($\text{CrCl} \geq 30$ e < 60 ml/min) ou grave ($\text{CrCl} \geq 15$ e < 30 ml/min): 121 doentes com compromisso renal ligeiro e 30 doentes com compromisso renal moderado administraram Benlysta por via subcutânea; 770 doentes com compromisso renal ligeiro, 261 doentes com compromisso renal moderado e 14 doentes com compromisso renal grave administraram Benlysta por via intravenosa.

Não foi observada uma redução clínica significativa na depuração sistémica em resultado do compromisso renal. Consequentemente, não é recomendado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética do belimumab. As moléculas IgG como o belimumab são catabolizadas por enzimas proteolíticas largamente distribuídas, que não estão restritas ao tecido hepático, e alterações da função hepática não irão provavelmente ter qualquer efeito na eliminação do belimumab.

Peso corporal/Índice de Massa Corporal (IMC)

Os efeitos do peso corporal e do IMC na exposição de belimumab após a administração por via subcutânea em adultos não foram considerados com significado clínico. Não houve impacto significativo na eficácia e segurança com base no peso. Consequentemente, não é recomendado ajuste da dose em adultos.

Os efeitos do peso corporal na exposição de belimumab após administração subcutânea em doentes pediátricos foram determinados utilizando um modelo farmacocinético populacional. Os doentes pediátricos com menor peso corporal têm uma depuração e um volume de distribuição de belimumab menores, o que resulta num aumento da exposição. Para garantir que a exposição ao belimumab se mantém dentro de limites aceitáveis e que sejam consistentes em todo intervalos de peso pediátrico, os doentes com menor peso corporal recebem belimumab com menor frequência (ver secção 4.2).

Transição da administração por via intravenosa para a via subcutânea

LES

Os doentes com LES em transição de 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa de 4 em 4 semanas para um regime subcutâneo de 200 mg utilizando o intervalo de permutação de 1 a 4 semanas, tiveram uma concentração sérica de belimumab pré-dose na sua primeira dose por via subcutânea próximo da sua eventual concentração subcutânea no estado de equilíbrio (ver secção 4.2). Com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população, as concentrações médias de belimumab no estado de equilíbrio para 200 mg por via subcutânea todas as semanas (em doentes adultos e em doentes pediátricos com 5 a menos de 18 anos de idade e ≥ 50 kg), a cada 10 dias (em doentes pediátricos com 5 a menos de 18 anos de idade e 30 a < 50 kg), ou a cada 2 semanas (em doentes pediátricos com 5 a menos de 18 anos de idade e 15 a < 30 kg) foram semelhantes às obtidas com 10 mg/kg de peso corporal administrados por via intravenosa a cada 4 semanas.

Nefrite lúpica

Uma a 2 semanas após completarem as primeiras 2 doses intravenosas, é expectável que os doentes com nefrite lúpica em transição da administração de 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa para 200 mg por via subcutânea semanalmente tenham concentrações séricas médias de belimumab semelhantes às dos doentes administrados com 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa a cada 4 semanas, com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

A administração intravenosa e subcutânea em macacos resultou numa redução esperada do número de células B periféricas e nos tecidos linfoideos sem achados toxicológicos associados.

Foram realizados estudos reprodutivos em macacos fêmea cinomolgos grávidas a receber 150 mg/kg de peso corporal de belimumab por perfusão intravenosa (aproximadamente 9 vezes a exposição clínica máxima antecipada em seres humanos) a cada 2 semanas durante 21 semanas, e o tratamento

com belimumab não foi associado com efeitos negativos diretos ou indiretos relacionados com toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade.

Os resultados relacionados com o tratamento foram limitados à redução das células B, esperada e reversível, tanto nas progenitoras como nas crias e à redução reversível dos níveis de IgM nas crias de macacos. As contagens de células B recuperaram após a cessação do tratamento com belimumab cerca de 1 ano após parto em macacos adultos e perto dos 3 meses de vida nas crias de macacos; os níveis de IgM em crias expostas *in utero* a belimumab recuperaram por volta dos 6 meses de idade.

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina em macacos foram determinados em 6 meses de estudos de toxicidade de dose repetida, em doses de até 50 mg/kg de peso corporal inclusive. Não foram notadas alterações relacionadas com o tratamento nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos de animais sexualmente maduros. Uma avaliação informal do ciclo menstrual em fêmeas não demonstrou alterações relacionadas com o belimumab.

Uma vez que belimumab é um anticorpo monoclonal não foram realizados estudos de genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade ou estudos de fertilidade (masculinos ou femininos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloridrato de arginina
Histidina
Monocloridrato de histidina
Polissorbato 80 (E 433)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não conhecidas.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

Uma única seringa pré-cheia de Benlysta pode ser conservada a temperatura até ao máximo de 25 °C por um período até 12 horas. A seringa pré-cheia deve estar protegida da luz, e eliminada se não utilizada no período de 12 horas.

6.6 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de solução numa seringa de vidro tipo I com uma agulha fixa (aço inoxidável) e uma cápsula de fecho da agulha.

Disponível em embalagem de 1 seringa pré-cheia ou embalagem de 4 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções detalhadas para administração por via subcutânea de Benlysta em seringa pré-cheia são fornecidas no final do Folheto Informativo (ver Instruções passo a passo).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/006: 1 seringa pré-cheia
EU/1/11/700/007: 4 seringas pré-cheias

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011

Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de belimumab. Após reconstituição, a solução contém 80 mg de belimumab por ml.

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de belimumab. Após reconstituição, a solução contém 80 mg de belimumab por ml.

Belimumab é um anticorpo monoclonal recombinado IgG1λ humanizado, produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 0,6 mg de polissorbato 80.

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 2,0 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.
Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes com idade igual e superior a 5 anos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo, positivo para autoanticorpos, com um elevado grau de atividade da doença (por exemplo, positivo, para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão (ver secção 5.1).

Benlysta é indicado, em associação com terapêuticas imunossupressoras de base, para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica ativa (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Benlysta deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado e experiente no diagnóstico e tratamento de LES. As perfusões de Benlysta têm de ser administradas por um profissional de saúde qualificado, treinado na administração de terapêuticas por perfusão.

A administração de Benlysta pode resultar em reações de hipersensibilidade graves ou que coloquem a vida em risco e reações à perfusão. Foram notificados casos de doentes que desenvolveram sintomas de hipersensibilidade aguda várias horas após a perfusão ter sido administrada. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8). Consequentemente, Benlysta tem de ser administrado num local onde estejam imediatamente disponíveis recursos para o tratamento deste tipo de reações. É recomendado que os doentes permaneçam sob supervisão clínica durante um período de tempo prolongado (durante várias horas), após pelo menos a administração das 2 primeiras perfusões, tendo em consideração a possibilidade de uma reação de início retardado.

Os doentes tratados com Benlysta têm de estar informados sobre o potencial risco de hipersensibilidade grave ou ameaçadora da vida e do potencial início retardado ou de recorrência dos sintomas. O folheto informativo tem de ser entregue ao doente de cada vez que Benlysta é administrado (ver secção 4.4).

Posologia

Pode ser administrada medicação prévia antes da perfusão com Benlysta, incluindo um anti-histamínico, com ou sem antipirético (ver secção 4.4).

Em doentes com LES ou nefrite lúpica ativa, o regime posológico recomendado de Benlysta é 10 mg/kg de peso corporal nos dias 0, 14 e 28, e seguidamente a cada intervalo de 4 semanas. O estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente.

Em doentes com LES, a descontinuação do tratamento com Benlysta é para ser considerada se não existirem melhorias no controlo da doença após 6 meses de tratamento.

Em doentes com nefrite lúpica ativa, Benlysta é para ser utilizado em associação com corticosteroides e micofenolato ou ciclofosfamida para indução, ou micofenolato ou azatioprina para manutenção.

Transição da administração por via intravenosa para a via subcutânea

LES

Se um doente com LES está a transitar da administração de Benlysta por via intravenosa para a administração por via subcutânea, a primeira injeção subcutânea tem de ser administrada 1 a 4 semanas após a última dose intravenosa (ver secção 5.2).

Nefrite lúpica

Se um doente com nefrite lúpica está a transitar da administração de Benlysta por via intravenosa para a administração por via subcutânea, é recomendado que a primeira injeção subcutânea de 200 mg seja administrada 1 a 2 semanas após a última dose intravenosa. Esta transição pode ocorrer em qualquer altura após o doente completar as 2 primeiras doses intravenosas (ver secção 5.2).

Populações especiais

Indivíduo idoso

Os dados em doentes ≥ 65 anos de idade são limitados (ver secção 5.1). Benlysta deve ser administrado com precaução nos indivíduos idosos. Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Belimumab foi estudado num número limitado de doentes com LES com compromisso renal. Com base na informação disponível, o ajuste de dose não é necessário em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Contudo, recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave devido à falta de dados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos do uso de Benlysta em doentes com compromisso hepático. É pouco provável que os doentes com compromisso hepático necessitem de um ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

LES

O regime posológico de Benlysta recomendado para crianças com idade igual e superior a 5 anos é de 10 mg/kg de peso corporal nos Dias 0, 14 e 28, e seguidamente a cada intervalo de 4 semanas.

A segurança e eficácia da administração intravenosa de Benlysta em crianças com menos de 5 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Nefrite lúpica

A segurança e eficácia da administração intravenosa de Benlysta em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Benlysta é administrado intravenosamente por perfusão, e deve ser reconstituído e diluído antes da administração. Para instruções acerca da reconstituição, diluição e conservação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Benlysta tem de ser perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não pode ser administrado como um bólus intravenoso.

O ritmo de perfusão pode ser diminuído ou interrompido se o doente desenvolver uma reação à perfusão. A perfusão deve ser descontinuada imediatamente se o doente sofrer uma reação adversa que coloque a vida em risco (ver secções 4.4 e 4.8).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Benlysta não foi estudado nos seguintes grupos de doentes adultos e pediátricos, e não é recomendado para:

- lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central (ver secção 5.1)
- VIH

- história ou diagnóstico atual de hepatite B ou C
- hipogamaglobulinemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) ou deficiência em IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$).
- história de transplante de órgão *major* ou transplante hematopoiético estaminal celular/medula óssea ou transplante renal.

Uso concomitante com terapêuticas dirigidas às células B

Os dados disponíveis não suportam a coadministração de rituximab com Benlysta em doentes com LES (ver secção 5.1). É necessária precaução se Benlysta for administrado concomitantemente com outras terapêuticas dirigidas às células B.

Reações à perfusão e hipersensibilidade

A administração de Benlysta pode resultar em reações de hipersensibilidade e reações à perfusão que podem ser graves e fatais. No caso de ocorrer uma reação grave, a administração de Benlysta deve ser interrompida e administrada terapêutica médica apropriada (ver secção 4.2). O risco de reações de hipersensibilidade é superior nas primeiras duas perfusões, contudo o risco tem de ser considerado para todas as perfusões administradas. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de hipersensibilidade significativa podem estar em maior risco.

A medicação prévia incluindo um anti-histamínico, com ou sem um antipirético, pode ser administrada antes da perfusão com Benlysta. Não existe conhecimento suficiente para determinar se a medicação prévia pode diminuir a frequência ou a gravidade das reações à perfusão.

Nos ensaios clínicos, as reações graves à perfusão e de hipersensibilidade afetaram aproximadamente 0,9% dos doentes adultos, e incluíram reações anafiláticas, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. As reações à perfusão ocorreram mais frequentemente na administração das 2 primeiras perfusões e tendencialmente diminuíram nas perfusões subsequentes (ver secção 4.8). Foram notificados casos de doentes que desenvolveram sintomas de hipersensibilidade aguda várias horas após a perfusão ter sido administrada. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.2 e 4.8).

Consequentemente, Benlysta tem de ser administrado num local onde estejam imediatamente disponíveis recursos para o tratamento deste tipo de reações. É recomendado que os doentes permaneçam sobre supervisão clínica durante um período de tempo prolongado (durante várias horas), após, pelo menos, a administração das 2 primeiras perfusões, tendo em consideração a possibilidade de uma reação de início retardado. Os doentes têm de ser avisados de que são possíveis reações de hipersensibilidade no dia, ou nos vários dias subsequentes, da administração da perfusão e ser informados sobre os sinais e sintomas potenciais e da possibilidade de recorrência. Os doentes têm de ser instruídos a procurar ajuda médica imediata se manifestarem algum desses sintomas. O folheto informativo tem de ser entregue ao doente de cada vez que Benlysta é administrado (ver secção 4.2).

As reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado, foram também observadas e incluíram sintomas como erupções cutâneas, náuseas, fadiga, mialgia, cefaleias e edema facial.

Infeções

O mecanismo de ação de belimumab pode aumentar o risco para o desenvolvimento de infeções em adultos e crianças com lúpus, incluindo infeções oportunistas, e crianças mais jovens podem estar em maior risco. Em estudos clínicos controlados, a incidência de infeções graves foi semelhante entre os grupos de Benlysta e placebo; contudo casos de infeções fatais (por exemplo, pneumonia e sepsia) ocorreram mais frequentemente em doentes a receber Benlysta, em comparação com placebo (ver secção 4.8). A administração de vacinas contra o pneumococos deve ser considerada antes do início do tratamento com Benlysta. Benlysta não pode ser iniciado nos doentes com infeções graves ativas (incluindo infeções crónicas graves). Os médicos precisam de tomar precauções e avaliar

cuidadosamente se os benefícios esperados se sobrepõem aos riscos ao considerar o uso de Benlysta em doentes com história de infecções recorrentes. Os médicos precisam aconselhar os doentes a contactar os seus profissionais de saúde se desenvolverem sintomas de uma infecção. Os doentes que desenvolvam uma infecção durante o tratamento com Benlysta têm de ser atentamente monitorizados e ser dada cuidadosa consideração quanto à interrupção da terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, até que a infecção seja resolvida. O risco de utilizar Benlysta em doentes com tuberculose ativa ou latente é desconhecido.

Depressão e suicídio

Em estudos clínicos controlados, por via intravenosa e subcutânea, foram notificadas perturbações do foro psiquiátrico (depressão, ideação e comportamentos suicidas, incluindo suicídios) mais frequentemente em doentes a administrar Benlysta (ver secção 4.8). Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio tendo em consideração a história médica do doente e o seu estado psiquiátrico atual antes do tratamento com Benlysta e continuar a monitorizar o doente durante o tratamento. Os médicos têm de aconselhar o doente (e os seus cuidadores, quando apropriado) a contactar os seus profissionais de saúde sobre agravamento de ou novos sintomas psiquiátricos. Nos doentes que manifestarem estes sintomas, tem de ser considerada a descontinuação do tratamento.

Reações adversas cutâneas graves

Foram notificadas a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com Benlysta. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas de SSJ e de NET, e cuidadosamente monitorizados para reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Benlysta deve ser descontinuado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo. Se o doente desenvolver SSJ ou NET com a utilização de Benlysta, o tratamento com Benlysta não poderá ser reiniciado neste doente em nenhum momento.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) tem sido notificada com o tratamento com Benlysta no LES. Os médicos têm de estar particularmente atentos para os sintomas sugestivos de LMP que os doentes possam não perceber (por exemplo, sinais ou sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem ser monitorizados para qualquer um destes novos sintomas ou sinais ou do seu agravamento, e se tais sinais/sintomas ocorrerem, o encaminhamento para um neurologista e medidas de diagnóstico apropriadas para a LMP têm de ser considerados, conforme indicado clinicamente. Se se suspeitar de LMP, a terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, tem de ser suspensa até ser excluída a LMP. Se se confirmar LMP, a terapêutica imunossupressora, incluindo Benlysta, tem de ser descontinuada.

Imunização

As vacinas vivas não devem ser administradas durante os 30 dias antes ou concomitantemente com Benlysta, uma vez que a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infecção em pessoas a quem foram administradas vacinas vivas para doentes a quem está a ser administrado Benlysta.

Devido ao seu mecanismo de ação, belimumab pode interferir com a resposta a imunizações. Contudo, num pequeno estudo que avaliou a resposta da vacina pneumocócica 23 valente, globalmente as respostas imunitárias aos diferentes serotipos foram semelhantes nos doentes com LES a administrar Benlysta, em comparação com os que estavam a administrar o tratamento imunossupressor padrão à altura da vacinação. Os dados existentes são insuficientes para tirar conclusões sobre a resposta a outras vacinas.

Dados limitados sugerem que Benlysta não afeta significativamente a capacidade de manter uma resposta imunitária protetora referente a imunizações recebidas antes da administração de Benlysta.

Num subestudo, um pequeno grupo de doentes que tinha anteriormente recebido vacinas contra o tétano, pneumococos ou gripe demonstrou manter títulos protetores após tratamento com Benlysta.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

Os medicamentos imunomodeladores, incluindo Benlysta, podem aumentar o risco de neoplasias. Recomenda-se precaução ao considerar a terapêutica com Benlysta em doentes com história de neoplasias ou ao considerar a continuidade da terapêutica em doentes que desenvolvam neoplasias. Não foram estudados doentes com neoplasias malignas nos últimos 5 anos, exceto aqueles com carcinoma cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com carcinoma do colo do útero, que tenham sido completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados.

Conteúdo em polissorbato 80

Este medicamento contém polissorbato 80 (ver secção 2). Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, uma vez que Benlysta pó para concentrado é diluído numa solução para perfusão que contém sódio, este facto deve ser tido em consideração para doentes com uma dieta controlada em sódio (ver secção 6.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. A formação de algumas enzimas CYP450 é suprimida pelos níveis aumentados de certas citoquinas durante a inflamação crónica. Não é conhecido se belimumab possa ser um modulador indireto destas citoquinas. Um risco para a redução indireta da atividade CYP pelo belimumab, não pode ser excluído. No o início ou na descontinuação de belimumab, tem de ser considerada a monitorização da terapêutica para os doentes em tratamento com substratos CYP com um índice terapêutico estreito, em que a dose é ajustada individualmente (por exemplo, varfarina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres em idade fértil têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Benlysta e até pelo menos 4 meses após o último tratamento.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados do uso de Benlysta em mulheres grávidas. Para além de um efeito farmacológico esperável, i.e. depleção de células B, estudos animais em macacos não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Benlysta não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Benlysta é excretado no leite materno ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. Contudo, belimumab foi detetado no leite de macacos fêmea às quais foram administrados 150 mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas.

Dado que os anticorpos maternos (IgG) são excretados no leite materno, recomenda-se que a decisão seja tomada entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com Benlysta, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de belimumab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram formalmente avaliados durante os estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se prevêem efeitos prejudiciais para estas atividades a partir da farmacologia de belimumab. É recomendado que o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Benlysta sejam considerados ao avaliar a capacidade do doente para desempenhar tarefas que exigem julgamento, habilidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança em adultos

A segurança de belimumab em doentes com LES foi avaliada em três estudos por via intravenosa pré-AIM, controlados por placebo, e num estudo regional subsequente por via intravenosa controlado por placebo, num estudo por via subcutânea, controlado por placebo e em dois estudos por via intravenosa após a comercialização, controlado por placebo; a segurança em doentes com nefrite lúpica ativa foi avaliada em um estudo por via intravenosa controlado por placebo.

Os dados apresentados na tabela em baixo refletem a exposição em 674 doentes com LES dos três estudos clínicos pré-AIM e 470 doentes do estudo subsequente controlado por placebo, tratados com Benlysta por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal durante o período de 1 hora nos Dias 0, 14, 28 e depois de 28 em 28 dias, durante até 52 semanas) e 556 doentes com LES expostos a Benlysta por via subcutânea (200 mg uma vez por semana até 52 semanas). Os dados de segurança apresentados incluem dados para além da semana 52 em alguns doentes com LES. Os dados refletem exposição adicional em 224 doentes com nefrite lúpica ativa que administraram Benlysta por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal durante até 104 semanas). Também é incluída a informação proveniente de notificações após a comercialização.

A maioria dos doentes estava também a receber uma ou mais das seguintes terapêuticas concomitantes para LES: corticosteroídes, medicamentos imunomoduladores, antimaláricos, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Foram notificadas reações adversas em 84% dos doentes tratados com Benlysta e em 87% dos doentes tratados com placebo. A reação adversa mais frequentemente notificada ($\geq 5\%$ dos doentes com LES tratados com Benlysta mais o tratamento padrão e a uma taxa $\geq 1\%$ mais elevada que com placebo) foi nasofaringite. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi de 7% para os doentes tratados com Benlysta e de 7% dos doentes tratados com placebo.

As reações adversas mais frequentemente notificadas ($> 5\%$ dos doentes com nefrite lúpica ativa tratados com Benlysta mais o tratamento padrão) foram infecção das vias respiratórias superiores, infecção do trato urinário, e herpes zóster. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi de 12,9% para os doentes tratados com Benlysta e de 12,9% dos doentes tratados com placebo.

Reações adversas cutâneas graves: Foram notificadas em associação com tratamento com Benlysta a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4).

Sumário tabelado das reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raros	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Desconhecida	não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência incluída refere-se à superior observada com qualquer formulação.

Classificação de sistema de órgãos	Frequência	Reações Adversas
Infeções e infestações ¹	Muito frequentes	Infeções bacterianas, por exemplo bronquite, infecção do trato urinário
	Frequentes	Gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, infecção viral das vias respiratórias superiores
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações de hipersensibilidade ²
	Pouco frequentes	Reação anafilática
	Raros	Reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão
	Pouco frequentes	Comportamento suicida, ideação suicida
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Enxaqueca
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Reações no local de injeção ³ , urticária, erupção cutânea
	Pouco frequentes	Angioedema
	Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores nas extremidades
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Frequentes	Reações ² sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção, pirexia

¹ Ver “Descrição das reações adversas selecionadas” e na seção 4.4. “Infeções” para mais informação.

²As “Reações de hipersensibilidade” abrangem um grupo de termos médicos, incluindo anafilaxia, e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem hipotensão, angioedema, urticária ou

outras erupções cutâneas, prurido e dispneia. As “Reações sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção” abrangem um grupo de termos médicos e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem bradicardia, mialgia, cefaleias, erupção cutânea, urticária, pirexia, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Uma vez que existe alguma sobreposição de sinais e sintomas, não é possível em todos os casos distinguir entre reações de hipersensibilidade e reações sistémicas relacionadas com a perfusão ou injeção.

³ Aplica-se apenas à formulação subcutânea.

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados apresentados em baixo são um agregado dos três estudos clínicos pré-AIM por via intravenosa (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa apenas) e do estudo clínico por via subcutânea. “Infeções” e “Perturbações do foro psiquiátrico” também incluem informação de um estudo após a comercialização.

Reações sistémicas relacionadas com a injeção ou perfusão e de hipersensibilidade: as reações sistémicas relacionadas com a injeção ou perfusão e de hipersensibilidade foram geralmente observadas no dia da administração, mas podem também ocorrer reações de hipersensibilidade agudas alguns dias após a administração da dose. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de reações de hipersensibilidade significativas podem encontrar-se em maior risco.

A incidência das reações à perfusão e hipersensibilidade após a administração por via intravenosa que ocorreram nos 3 dias após uma perfusão foi de 12% no grupo a receber Benlysta e 10% no grupo a receber placebo, com 1,2% e 0,3%, respetivamente, a necessitarem de descontinuação permanente do tratamento.

Infeções: A incidência global de infeções nos estudos de LES por via intravenosa e subcutânea pré-AIM foi de 63% em ambos os grupos que administraram Benlysta ou placebo. As infeções ocorreram em pelo menos 3% dos doentes que administraram Benlysta, e pelo menos 1% mais frequentemente do que os doentes que administraram placebo, foram infeção viral das vias respiratórias superiores, bronquite e infeção bacteriana do trato urinário. As infeções graves ocorreram em 5% dos doentes em ambos os grupos que administraram Benlysta ou placebo, as infeções oportunistas graves representaram 0,4% e 0% destas, respetivamente. As infeções que originaram descontinuação do tratamento ocorreram em 0,7% dos doentes a administrar Benlysta e 1,5% dos doentes a administrar placebo. Algumas infeções foram graves ou fatais.

Para informação sobre as infeções observadas em doentes pediátricos com LES, ver em baixo a secção População pediátrica.

No estudo da nefrite lúpica, os doentes estavam a receber uma terapêutica padrão de base (ver secção 5.1) e a incidência global de infeções foi de 82% em doentes que administraram Benlysta, em comparação com 76% em doentes que administraram placebo. Ocorreram infeções graves em 13,8% dos doentes que administraram Benlysta e em 17,0% dos doentes que administraram placebo. Ocorreram infeções fatais em 0,9% (2/224) dos doentes que administraram Benlysta e em 0,9% (2/224) dos doentes que administraram placebo.

Num estudo de LES de segurança após a comercialização, de 52 semanas, em dupla ocultação, com aleatorização (BEL115467), que avaliou a mortalidade e os acontecimentos adversos específicos em adultos, os casos de infeção grave ocorreram em 3,7% dos doentes que receberam Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa) vs. 4,1% dos doentes que receberam placebo. Contudo os casos de infeções fatais (por exemplo, pneumonia e sepsia) ocorreram em 0,45% (9/2002) dos doentes tratados com Benlysta vs. 0,15% (3/2001) dos doentes que administraram placebo, enquanto que a incidência de mortalidade por todas as causas foi de 0,50% (10/2002) vs. 0,40% (8/2001), respetivamente. A maioria dos casos de infeção fatal foi observada durante as primeiras 20 semanas de tratamento com Benlysta.

Perturbações do foro psiquiátrico: Nos estudos clínicos de LES por via intravenosa pré-AIM, foram notificados acontecimentos psiquiátricos graves em 1,2% (8/674) dos doentes a administrar 10 mg/kg de peso corporal de Benlysta e em 0,4% (3/675) dos doentes a administrar placebo. A depressão grave foi notificada em 0,6% (4/674) dos doentes a administrar 10 mg/kg de peso corporal de Benlysta e em 0,3% (2/675) dos doentes a administrar placebo. Ocorreram dois suicídios nos doentes tratados com Benlysta (incluindo um a administrar Benlysta 1 mg/kg de peso corporal).

Num estudo de LES após a comercialização foram notificados acontecimentos do foro psiquiátrico graves em 1,0% (20/2002) dos doentes a administrar Benlysta e em 0,3% (6/2001) dos doentes a administrar placebo. A depressão grave foi notificada em 0,3% (7/2002) dos doentes a administrar Benlysta e em < 0,1% (1/2001) dos doentes a administrar placebo. A incidência global de ideação ou comportamento suicida grave ou comportamento autodestrutivo sem intenção suicida foi de 0,7% (15/2002) nos doentes a administrar Benlysta e de 0,2% (5/2001) no grupo placebo. Não foram notificados suicídios em nenhum dos grupos.

Nos estudos de LES por via intravenosa acima, os doentes com história de perturbações do foro psiquiátrico não foram excluídos.

No estudo de LES por via subcutânea, que excluiu os doentes com história de perturbações do foro psiquiátrico, foram notificados acontecimentos psiquiátricos graves em 0,2% (1/556) dos doentes a administrar Benlysta e em nenhum dos doentes a administrar placebo. Não foram notificados acontecimentos relacionados com depressão grave ou suicídios em nenhum dos grupos.

Leucopenia: A incidência de leucopenia notificada em doentes com LES como acontecimento adverso foi de 3% no grupo a administrar Benlysta e de 2% no grupo a administrar placebo.

Doenças gastrointestinais: Doentes obesos [Índice de Massa Corporal (IMC) > 30 kg/m²] com LES tratados com Benlysta administrado por via intravenosa notificaram taxas mais elevadas de náuseas, vômitos e diarreia relativamente ao placebo, e quando comparados aos doentes com peso normal (IMC ≥ 18,5 kg/m² a IMC ≤ 30 kg/m²). Nenhum destes acontecimentos gastrointestinais em doentes obesos foi grave.

População pediátrica

O perfil das reações adversas em doentes pediátricos baseia-se num estudo por via subcutânea e num estudo por via intravenosa.

Num ensaio aberto de 52 semanas em que 25 doentes pediátricos (10 a 17 anos de idade) com LES receberam Benlysta por via subcutânea, numa exposição comparável à dos adultos (200 mg num intervalo de administração definido com base no peso corporal), em associação com tratamentos concomitantes, o perfil de segurança em doentes pediátricos que receberam Benlysta por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido do belimumab.

Num ensaio controlado por placebo de 52 semanas, em que 53 doentes (6 a 17 anos de idade) com LES receberam Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa nos Dias 0, 14, 28 e posteriormente de 28 em 28 dias, em associação com tratamentos concomitantes), não foram observados novos sinais de segurança na população pediátrica com idade igual e superior a 12 anos (n=43). Os dados de segurança em crianças com menos de 12 anos de idade (n=10) são limitados.

Infeções

Grupo dos 5 aos 11 anos de idade: foram notificadas infeções em 8/10 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 3/3 doentes que receberam o placebo, foram notificadas infeções graves em 1/10 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 2/3 doentes que receberam placebo (ver secção 4.4).

Grupo dos 12 aos 17 anos de idade: foram notificadas infeções em 22/43 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 25/37 doentes que receberam o placebo; foram notificadas infeções graves em 3/43 doentes que receberam Benlysta por via intravenosa e em 3/37 doentes que receberam

o placebo. Na fase de extensão aberta, foi registada uma infeção fatal num doente que recebeu Benlysta por via intravenosa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica de sobredosagem com Benlysta é limitada. As reações adversas notificadas em associação com casos de sobredosagem foram consistentes com as esperadas para belimumab.

Duas doses até 20 mg/kg de peso corporal administradas com 21 dias de intervalo por perfusão intravenosa foram administradas a seres humanos sem aumento na incidência ou gravidade das reações adversas quando comparadas com doses de 1, 4 ou 10 mg/kg de peso corporal.

No caso de sobredosagem não intencional, os doentes devem ser cuidadosamente observados e, se apropriado, devem ser administrados cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG04

Mecanismo de ação

Belimumab é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BLyS, também referida como BAFF e TNFSF13B). Belimumab bloqueia a ligação do BLyS solúvel, um fator de sobrevivência celular, aos seus receptores nas células B. Belimumab não se liga às células B diretamente, mas ao ligar-se ao BLyS, Belimumab inibe a sobrevivência das células B, incluindo as células B autorreativas, e reduz a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas.

Os níveis de BLyS estão elevados em doentes com LES e outras doenças autoimunes. Existe uma associação entre os níveis plasmáticos de BLyS e a atividade da doença LES. A contribuição relativa dos níveis de BLyS para a patofisiologia do LES não está completamente compreendida.

Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas alterações nos biomarcadores em ensaios clínicos com Benlysta administrado por via intravenosa. Em doentes adultos com LES com hipergamaglobulinemia, foi observada a normalização dos níveis de IgG à semana 52 em 49% e 20% dos doentes a receberem Benlysta e placebo, respetivamente.

Em doentes com LES com anticorpos anti-dsADN, 16% dos doentes tratados com Benlysta reverteram para anti-dsADN negativos, comparativamente a 7% dos doentes a receber placebo, à semana 52.

Em doentes com LES com níveis de complemento baixos, foi observada à semana 52 a normalização de C3 e C4 em 38% e 44% dos doentes a receberem Benlysta e em 17% e 18% dos doentes a receberem placebo, respetivamente.

Dos anticorpos antifosfolipídicos apenas foi medido o anticorpo anticardiolipina. Para o anticorpo anticardiolipina IgA foi observada uma redução de 37% à semana 52 ($p=0,0003$), para o anticorpo anticardiolipina IgG foi observada uma redução de 26% à semana 52 ($p=0,0324$) e para o anticorpo anticardiolipina IgM foi observada uma redução de 25% à semana 52 ($p=NS 0,46$).

As alterações nos níveis de células B (incluindo células B não ativadas (*naïve*), de memória e ativadas e células plasmáticas) e de IgG que ocorreram nos doentes com LES durante o decurso do tratamento com belimumab por via intravenosa foram seguidas num estudo de extensão, não controlado e de longo prazo. Após 7 anos e meio de tratamento (incluindo o estudo principal de 72 semanas), foi observada uma diminuição substancial e sustentada em vários subtipos de células B, conduzindo a uma redução mediana de 87% nas células B não ativadas (*naïve*), de 67% nas células B de memória, de 99% nas células B ativadas e uma redução mediana de 92% dos níveis das células plasmáticas após mais de 7 anos de tratamento. Após cerca de 7 anos, foi observada uma redução mediana de 28% dos níveis de IgG, com 1,6% dos indivíduos a terem uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dl. Ao longo do estudo, a incidência de notificações de acontecimentos adversos, em geral, manteve-se estável ou diminuiu.

Em doentes com nefrite lúpica ativa, após o tratamento com Benlysta (10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa) ou placebo, houve um aumento nos níveis séricos de IgG que foi associado à diminuição da proteinúria. Em relação ao placebo, foram observados aumentos mais pequenos nos níveis séricos de IgG no grupo de Benlysta, conforme expectável com o conhecido mecanismo de belimumab. Na Semana 104, o aumento percentual mediano, desde a linha de base, em IgG foi de 17% para Benlysta e 37% para o placebo. As reduções em autoanticorpos, os aumentos no complemento e reduções na circulação global das células B e subtipos de células B observados foram consistentes com os estudos de LES.

Num estudo por via intravenosa realizado em doentes pediátricos com LES (6 a 17 anos de idade), a resposta farmacodinâmica foi consistente com a informação do adulto.

Imunogenicidade

A sensibilidade da determinação de anticorpos neutralizantes e de anticorpos antimedicamento não específicos (ADA) está limitada pela presença do fármaco ativo nas amostras recolhidas. Consequentemente, não se conhece a verdadeira ocorrência de anticorpos neutralizantes e de anticorpos antimedicamento não específicos nas populações em estudo. Em dois estudos de LES de Fase III realizados em adultos, 4 dos 563 doentes (0,7%) no grupo de 10 mg/kg de peso corporal e 27 dos 559 doentes (4,8%) no grupo de 1 mg/kg de peso corporal tiveram um resultado positivo no teste para a presença persistente de anticorpos antibelimumab. Entre os indivíduos persistentemente positivos nos estudos de LES de Fase III, 1/10 (10%), 2/27 (7%) e 1/4 (25%) indivíduos nos grupos a tomar placebo, 1 mg/kg de peso corporal e 10 mg/kg de peso corporal, respetivamente, sofreram reações relacionadas com a perfusão num dia de administração; todas estas reações relacionadas com a perfusão não foram graves e foram de gravidade ligeira a moderada. Poucos doentes com ADA notificaram acontecimentos adversos sérios/graves. As taxas de reação relacionada com a perfusão entre indivíduos persistentemente positivos foram comparáveis às taxas para os doentes ADA negativos de 75/552 (14%), 78/523 (15%) e 83/559 (15%) nos grupos a tomar placebo, 1 mg/kg de peso corporal e 10 mg/kg de peso corporal, respetivamente.

No estudo da nefrite lúpica em que 224 doentes adultos receberam Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, não foram detetados anticorpos anti-belimumab.

Num estudo por via intravenosa realizado em doentes pediátricos com LES com 6 a 17 anos de idade ($n=53$), nenhum doente desenvolveu anticorpos anti-belimumab.

Eficácia e segurança clínicas

LES

Perfusão intravenosa em adultos

A eficácia de Benlysta administrado por via intravenosa foi avaliada em 2 estudos com aleatorização, em dupla ocultação, controlados por placebo em 1684 doentes com um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os doentes tinham doença LES ativa, definida como um resultado ≥ 6 na escala SELENA-SLEDAI (SELENA=*Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI=*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) e resultados positivos no teste para deteção de anticorpos antinucleares (ANA; títulos de ANA $\geq 1:80$ e/ou um resultado positivo anti-dsADN [≥ 30 unidades/ml]) durante avaliação inicial. Os doentes estavam a receber um regime terapêutico estável para LES, que consistia em (isolados ou em combinação): corticosteroides, antimarialícos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou outros imunossupressores. Os dois estudos foram semelhantes quanto ao seu desenho, exceto pelo facto do BLISS-76 ser um estudo de 76 semanas enquanto que o BLISS-52 ser de 52 semanas. Em ambos os estudos o objetivo primário de eficácia foi avaliado às 52 semanas.

Os doentes com nefrite lúpica ativa grave e os doentes com lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) foram excluídos.

O BLISS-76 foi realizado principalmente na América do Norte e na Europa Ocidental. A medicação prévia concomitante incluiu corticosteroides (76%; 46% $> 7,5$ mg/dia), imunossupressores (56%) e antimarialícos (63%).

O BLISS-52 foi realizado na América do Sul, Europa de Leste, Ásia e Austrália. A medicação prévia concomitante incluiu corticosteroides (96%; 69% $> 7,5$ mg/dia), imunossupressores (42%) e antimarialícos (67%).

Na linha de base inicial, 52% dos doentes tinha atividade elevada da doença (resultado SELENA SLEDAI de ≥ 10), 59% dos doentes tinha envolvimento mucocutâneo, 60% dos doentes tinham envolvimento musculoesquelético, 16% dos doentes tinham envolvimento hematológico, 11% dos doentes tinham envolvimento renal e 9% dos doentes tinham envolvimento vascular dos órgãos (BILAG A ou B na linha de base inicial).

O objetivo primário de eficácia foi um objetivo composto (Índice de Resposta LES) que definia resposta como o atingir cada um dos seguintes critérios à semana 52 quando comparado com a linha de base inicial:

- redução de ≥ 4 pontos na escala SELENA-SLEDAI e
- sem novos resultados de envolvimento de órgãos na escala *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) ou 2 novos resultados de envolvimento orgânico BILAG B, e
- sem agravamento (aumento $< 0,30$ pontos) na escala de Avaliação Médica Global (PGA)

O Índice de Resposta LES mede a melhoria da atividade da doença LES, sem agravamento de qualquer sistema de órgãos ou na condição geral do doente.

Tabela 1. Taxa de resposta à Semana 52

Resposta	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 e BLISS-52 combinados	
	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 resposta LES	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferença observada vs. placebo		9,4%		14,0%		11,8%
<i>Odds Ratio</i> (OR) (IC 95%) vs. placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Componentes do Índice de resposta LES						
Percentagem de doentes com redução na 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)
Percentagem de doentes sem agravamento medido pelo índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Percentagem de doentes sem agravamento medido por PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

¹ Todos os doentes receberam a terapêutica padrão

Numa análise combinada dos dois estudos, a percentagem de doentes a receber prednisona $> 7,5$ mg/dia (ou equivalente) na linha de base inicial, cuja dose média de corticosteroides foi reduzida em pelo menos 25% para uma dose equivalente a prednisona $\leq 7,5$ mg/dia durante o intervalo entre a Semana 40 e 52 foi de 17,9% no grupo a receber Benlysta e 12,3% no grupo a receber placebo (p=0,0451).

Os picos (*flares*) no LES foram definidos pelo Índice de Picos SELENA SLEDAI no LES. O tempo médio para o primeiro pico foi atrasado no grupo combinado a receber Benlysta quando comparado com o grupo a receber placebo (110 vs. 84 dias, *Hazard Ratio* (HR)=0,84, p=0,012). Foram observados picos graves em 15,6% do grupo de Benlysta em comparação com 23,7% no grupo de placebo ao longo das 52 semanas de observação (diferença observada entre tratamentos = -8,1%; risco relativo=0,64, p=0,0011).

Benlysta demonstrou melhorias na fadiga quando comparado com placebo, medido pela escala de fadiga FACIT na análise combinada. Esta alteração média do resultado à Semana 52 a partir da linha

de base inicial é significativamente maior com Benlysta quando comparado com placebo (4,70 vs. 2,46, p=0,0006).

Análises univariadas e multivariadas do objetivo primário em subgrupos pré-especificados demonstraram que o maior benefício foi observado em doentes com atividade mais elevada da doença incluindo doentes com resultados SELENA SLEDAI ≥ 10 ou doentes que necessitavam de esteroides para controlar a sua doença ou doentes com níveis de complemento baixos.

Uma análise subsequente identificou subgrupos de resposta elevada, tais como doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos para anti ds-ADN na linha de base inicial, ver Tabela 2 para os resultados deste exemplo de um grupo com atividade da doença elevada. Destes doentes, 64,5% tinham resultados SELENA SLEDAI ≥ 10 na linha de base inicial.

Tabela 2. Doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos anti ds-ADN na linha de base inicial

Subgrupo	Anti-dsADN positivo E complemento baixo	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
BLISS-76 e BLISS-52 dados combinados		
Taxa de resposta <i>systemic lupus erythematosus responder index</i> (SRI) à Semana 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		19,8
Taxa de resposta SRI à Semana 52 (excluindo alterações de complemento e anti ds-ADN) (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		17,3
Picos graves ao longo das 52 semanas		
Doentes que sofreram um pico grave (%)	29,6	19,0
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		10,6
Tempo até um pico grave [HR (IC 95%)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Redução de prednisona em $\geq 25\%$ desde a linha de base inicial até $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 até 52 ¹ (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		6,3
Melhoria na escala de fadiga FACIT desde a linha de base inicial até à Semana 52 (média)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (diferença média)		2,21
Apenas estudo BLISS-76	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
Taxa de resposta SRI à Semana 76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferença entre tratamentos observada vs. placebo (%)		12,1

¹ Entre doentes com dose de prednisona $> 7,5$ mg/dia na linha de base inicial

A eficácia e segurança de Benlysta em combinação com um único ciclo de rituximab foi estudado num estudo de Fase III, com aleatorização, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 104 semanas realizado que incluiu 292 doentes (BLISS-BELIEVE). O objetivo primário foi a proporção de indivíduos com o estado da doença controlado definido como um resultado SLEDAI-2K ≤ 2 , alcançado sem imunossupressores e com corticosteroides numa dose equivalente de prednisona ≤ 5 mg/dia na Semana 52. Isto foi alcançado em 19,4% (n=28/144) dos doentes tratados com Benlysta em combinação com rituximab e em 16,7% (n=12/72) dos doentes tratados com Benlysta em combinação com placebo (*odds ratio* 1,27; IC 95%:0,60, 2,71; $p=0,5342$). Foi observado uma frequência maior de acontecimentos adversos (91,7% vs. 87,5%), acontecimentos adversos graves (22,2% vs. 13,9%) e infeções graves (9,0% vs. 2,8%) em doentes tratados com Benlysta em combinação com rituximab quando comparados com Benlysta em combinação com placebo.

Nefrite lúpica

Nos estudos de LES por via intravenosa, descritos acima, os doentes que tinham nefrite lúpica ativa grave foram excluídos; contudo, 11% dos doentes tinham envolvimento do domínio do órgão renal na linha de base (com base na avaliação BILAG A ou B). Foi realizado o seguinte estudo na nefrite lúpica ativa.

A eficácia e a segurança de Benlysta 10 mg/kg de peso corporal administrado por via intravenosa durante um período de 1 hora nos Dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias, foram avaliadas num estudo de Fase III, com aleatorização (1:1), em dupla ocultação, controlado por placebo, de 104 semanas (BEL114054), realizado em 448 doentes com nefrite lúpica ativa. Os doentes tinham um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios da classificação ACR, nefrite lúpica de Classe III, IV, e/ou V comprovada por biópsia e tinham doença renal ativa no rastreio que necessitava de terapêutica padrão. A terapêutica padrão incluía corticosteroides, 0 a 3 administrações de metilprednisolona por via intravenosa (500 a 1000 mg por administração), seguidas de prednisona oral 0,5 a 1 mg/kg/dia com uma dose diária total ≤ 60 mg/dia, reduzida para ≤ 10 mg/dia na Semana 24 com:

- micofenolato de mofetil 1 a 3 g/dia por via oral ou micofenolato de sódio 720 a 2160 mg/dia para indução e manutenção, ou
- ciclofosfamida 500 mg por via intravenosa a cada 2 semanas durante 6 perfusões para indução, seguida de azatioprina por via oral numa dose-alvo de 2 mg/kg/dia para manutenção.

Este estudo foi realizado na Ásia, na América do Norte, na América do Sul e na Europa. A mediana das idades dos doentes foi de 31 anos (intervalo: 18 a 77 anos); a maioria (88%) era do género feminino.

O objetivo primário de eficácia foi *Primary Efficacy Renal Response* (PERR) na Semana 104 definido como uma resposta na Semana 100 confirmada por uma medição de repetição na Semana 104 dos seguintes parâmetros: razão de proteína/creatinina na urina (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) e taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² ou nenhuma diminuição na eGFR de $> 20\%$ do valor pré-pico.

Os principais objetivos de eficácia secundários incluíram:

- Resposta Renal Completa (RRC) definida como uma resposta na Semana 100 confirmada por uma medição de repetição na Semana 104 dos seguintes parâmetros: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) e eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² ou nenhuma diminuição da eGFR de $> 10\%$ do valor pré-pico.
- PERR na Semana 52.
- Tempo até acontecimento renal ou morte (o acontecimento renal é definido como o primeiro acontecimento da doença renal terminal, duplicação da creatinina sérica, agravamento renal [definido como proteinúria aumentada e/ou função renal comprometida], ou recebimento de terapêutica proibida relacionada com a doença renal).

Para os objetivos PERR e RRC, o tratamento com esteroides teve de ser reduzido para ≤ 10 mg/dia desde a Semana 24 para ser considerado um respondedor. Para estes objetivos, os doentes que

descontinuaram o tratamento cedo, que receberam medicação proibida, ou que se retiraram cedo do estudo foram considerados não respondedores.

A proporção de doentes que atingiu o PERR na Semana 104 foi significativamente mais elevada em doentes que receberam Benlysta em comparação com o placebo. Os principais objetivos de eficácia secundários também mostraram uma melhoria significativa com Benlysta em comparação com o placebo (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados de eficácia em doentes adultos com nefrite lúpica

Objetivo de eficácia	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferença observada vs. placebo	Odds/Hazard ratio vs. placebo (IC 95%)	Valor- p
PERR na Semana 104¹ Respondedores	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componentes de PERR					
Razão de proteína/ creatinina na urina \leq 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR \geq 60 ml/min/1,73m ² ou nenhuma diminuição da eGFR desde o valor pré-pico de > 20%	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Sem falha no tratamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC na Semana 104¹ Respondedores	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componentes da RRC					
Razão de proteína/ creatinina na urina < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR \geq 90 ml/min/1,73m ² ou nenhuma diminuição da eGFR desde o valor pré-pico de > 10%	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Sem falha no tratamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR na Semana 52¹ Respondedores	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Tempo até acontecimento renal ou morte¹ Percentagem de doentes com acontecimento ²					
Tempo até acontecimento [Hazard ratio (IC 95%)]	28,3%	15,7%	-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

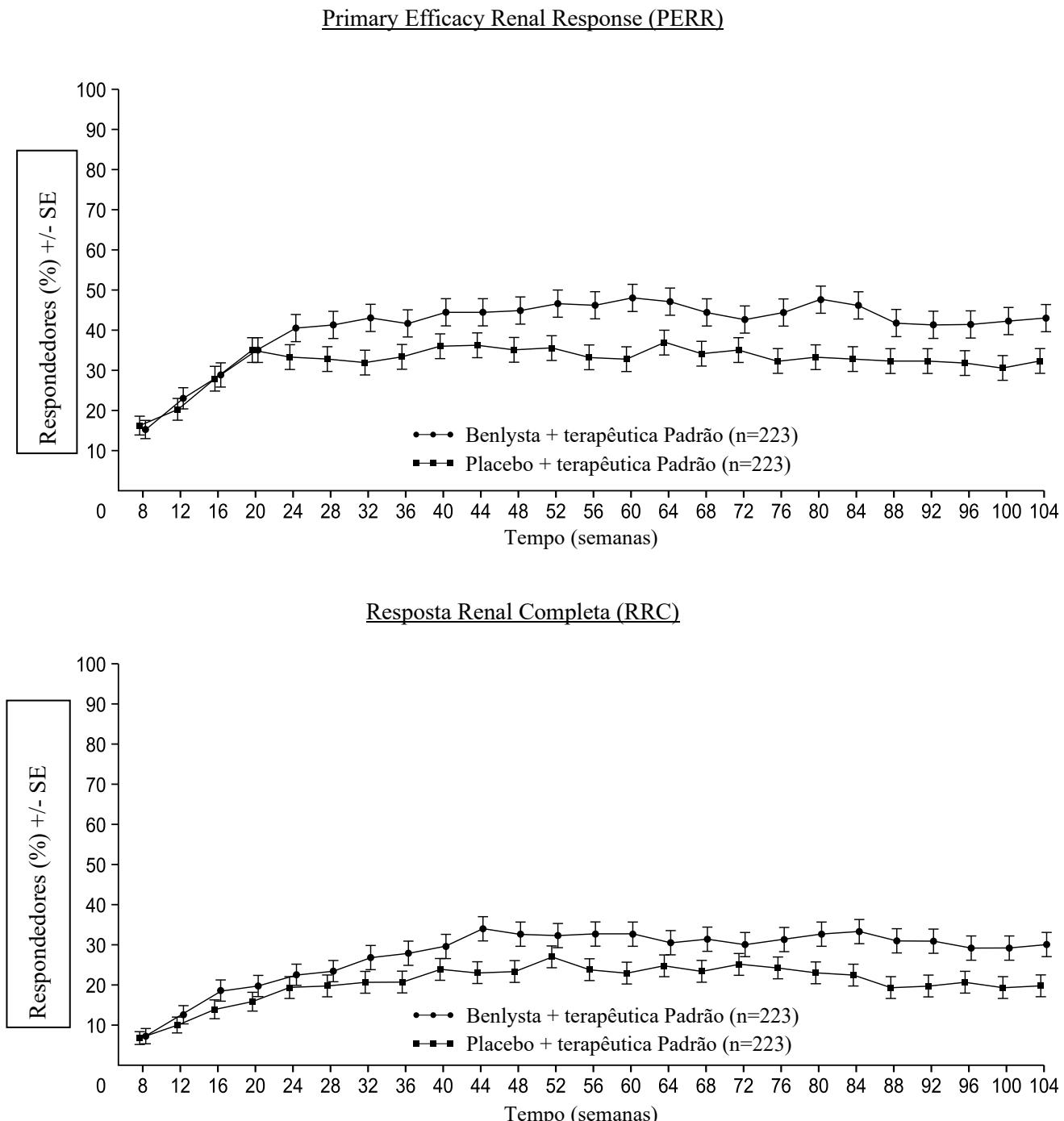
¹PERR na Semana 104 foi a análise de eficácia primária; RRC na Semana 104, PERR na Semana 52 e o tempo até acontecimento renal ou morte foram incluídos na hierarquia de testagem pré-especificada.

²Ao excluir as mortes da análise (1 para Benlysta; 2 para o placebo), a percentagem de doentes com um acontecimento renal foi de 15,2% para Benlysta em comparação com 27,4% para placebo (HR=0,51; IC 95%: 0,34; 0,78).

³Falha no tratamento: Doentes que tomaram medicação proibida pelo protocolo.

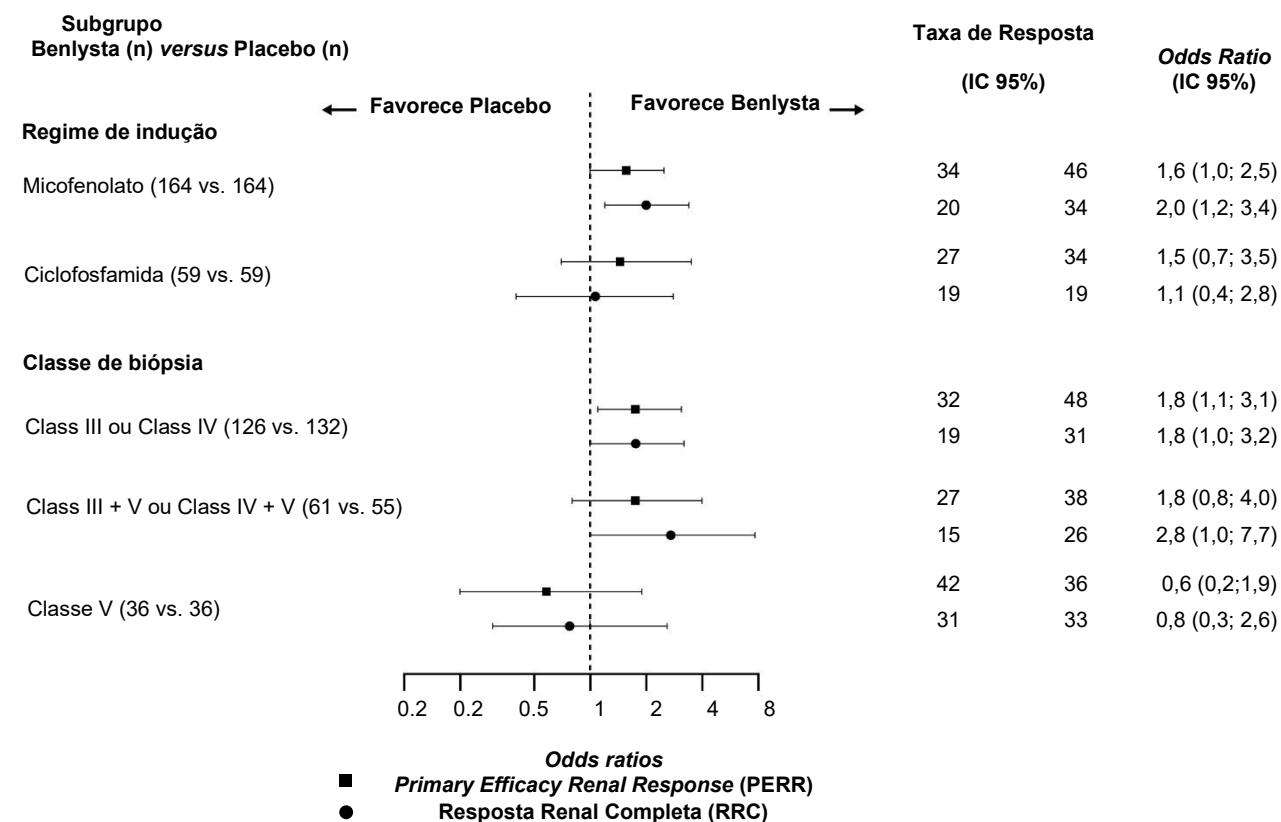
Uma percentagem numericamente mais elevada de doentes a receber Benlysta atingiu o PERR a partir da Semana 24 em comparação com placebo, e esta diferença de tratamento foi mantida até à Semana 104. A partir da Semana 12, uma percentagem numericamente mais elevada de doentes a receber Benlysta atingiu a RRC, em comparação com placebo, e a diferença numérica foi mantida até à Semana 104 (Figura 1).

Figura 1. Taxas de resposta em adultos com nefrite lúpica por visita



Na análise de subgrupos descritiva, os objetivos de eficácia primários (PERR e RRC) foram examinados pelo regime de indução (micofenolato ou ciclofosfamida) e classe de biópsia (Classe III ou IV, Classe III + V ou Classe IV + V, ou Classe V) (Figura 2).

Figura 2. Odds ratio de PERR e RRC na Semana 104 entre subgrupos



Idade e raça

Idade

Não se observaram diferenças na eficácia ou segurança em doentes com LES ≥ 65 anos de idade aos quais Benlysta foi administrado por via intravenosa ou subcutânea em comparação com a população geral nos estudos controlados por placebo, contudo o nº de doentes com idade ≥ 65 anos (62 doentes para eficácia e 219 para a segurança) não é suficiente para determinar se respondem de forma diferente da dos doentes mais novos.

Doentes de raça negra

Benlysta foi administrado por via intravenosa a doentes com LES de raça negra num estudo de Fase III/IV de 52 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação e com aleatorização (2:1) (EMBRACE). A eficácia foi avaliada em 448 doentes. A proporção de doentes de raça negra que atingiram a resposta SRI-S2K foi superior nos doentes aos quais foram administrados Benlysta, mas a diferença não foi estatisticamente significativa, comparativamente ao placebo. Contudo, os resultados consistentes de outros estudos em doentes de raça negra com elevada atividade da doença (complemento baixo e positivo para anti-dsADN na linha basal, n=141), a resposta SRI-S2K foi de 45,1% para Benlysta 10 mg/kg de peso corporal, comparativamente com 24,0% para o placebo (*odds ratio* 3,00; IC 95%: 1,35, 6,68).

População pediátrica

LES

A segurança e eficácia de Benlysta foram avaliadas num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, de 52 semanas (PLUTO) realizado em 93 doentes pediátricos com um diagnóstico de LES de acordo com o critério da classificação ACR. Os doentes tinham LES ativo, definido como um resultado ≥ 6 na escala SELENA-SLEDAI e anticorpos positivos na triagem, conforme descrito nos ensaios clínicos realizados em adultos. Os doentes estavam a seguir um regime de tratamento estável para o LES (tratamento padrão) e tinham critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos realizados em adultos. Foram excluídos do estudo os doentes com nefrite lupídica ativa grave, lúpus ativo grave com envolvimento do SNC, imunodeficiência primária, deficiência de IgA ou infeções crónicas que necessitassem de tratamento. O estudo foi realizado nos Estados Unidos da América, América do Sul, Europa e Ásia. A idade mediana dos doentes foi de 15 anos (intervalo de 6-17 anos). No grupo dos 5 a 11 anos (n=13) o resultado na escala SELENA-SLEDAI variou entre 4 a 13 e no grupo 12-17 anos de idade (n=79), o resultado na escala SELENA-SLEDAI variou entre 4 a 20. A maioria (94,6%) dos doentes eram do sexo feminino. O estudo não foi desenhado para comparações estatísticas e todos os dados são descritivos.

O objetivo primário de eficácia era o Índice de Resposta LES (*SLE Responder Index - SRI*) na semana 52, conforme descrito nos ensaios clínicos intravenosos nos adultos. Observou-se uma porporção mais elevada de doentes pediátricos que atingiram uma resposta SRI entre os doentes que receberam Benlysta, em comparação com o placebo. A resposta relativa aos componentes individuais do objetivo primário foi consistente com a do SRI (Tabela 4).

Tabela 4. Taxa de resposta pediátrica à semana 52

Resposta ¹	Placebo (n=40)	Benlysta 10 mg/kg (n=53)
Índice de Resposta LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componentes do Índice de Resposta LES		
Percentagem de doentes com redução na escala SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percentagem de doentes sem agravamento medido pelo índice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percentagem de doentes sem agravamento medido pelo PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs. placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ A análise excluiu qualquer individuo com falta de avaliação na linha de base para qualquer um dos componentes (1 para placebo).

Entre os doentes que manifestaram um pico grave, o dia mediano do primeiro pico grave no estudo foi o Dia 150 no grupo de Benlysta e o Dia 113 no grupo placebo. Foram observados picos graves em 17,0% no grupo de Benlysta em comparação com 35,0% no grupo placebo durante as 52 semanas de observação (diferença de tratamento observado=18,0%; *hazard ratio*=0,36, IC 95%: 0,15, 0,86). Isto foi consistente com os resultados dos ensaios clínicos realizados em adultos.

Utilizando os Critérios de Avaliação da Resposta LES Juvenil da *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Colégio Americano de Reumatologia (PRINTO/ACR)*, uma proporção superior de doentes pediátricos aos quais foi administrado Benlysta demonstraram melhoria comparativamente com o placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Índice de resposta PRINTO/ACR à Semana 52

	Proporção de doentes com pelo menos 50% de melhoria em quaisquer 2 dos 5 componentes ¹ e não mais de um dos restantes agravou em mais de 30%	Proporção de doentes com pelo menos 30% de melhoria em 3 dos 5 componentes ¹ e não mais de um dos restantes agravou em mais de 30%		
	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/kg n=53
Resposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferença 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 Os cinco componentes PRINTO/ACR foram as percentagens alteradas na Semana 52 em: Avaliação Global dos Pais (Parent GA), PGA, pontuação SELENA SLEDAI, proteinuria de 24 horas e pontuação no domínio da função física *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC)*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos descritos abaixo são baseados em estimativas dos parâmetros da população para os 563 doentes com LES que receberam 10 mg/kg de peso corporal de Benlysta nos dois estudos de Fase III.

Absorção

Benlysta é administrado por perfusão intravenosa. As concentrações séricas máximas de belimumab foram geralmente observadas no final da perfusão ou pouco depois. A concentração máxima sérica foi 313 µg/ml (intervalo: 173-573 µg/ml) baseado na simulação do perfil concentração-tempo utilizando os parâmetros típicos para um modelo farmacocinético populacional.

Distribuição

Belimumab distribuiu-se pelos tecidos com um volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) de aproximadamente 5 litros.

Biotransformação

Belimumab é uma proteína para a qual a via metabólica expectável é a degradação em pequenos peptídos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas largamente disseminadas. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Eliminação

As concentrações séricas de belimumab diminuíram de forma bi-exponencial, com um tempo de semivida de distribuição de 1,75 dias e um tempo de semivida de eliminação de 19,4 dias. A depuração sistémica foi de 215 ml/dia (intervalo: 69-622 ml/dia).

Estudo de nefrite lúpica

Realizou-se uma análise farmacocinética populacional em 224 doentes adultos com nefrite lúpica que administraram Benlysta 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa (Dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias até 104 semanas). Nos doentes com nefrite lúpica, devido à atividade da doença renal, a depuração de belimumab foi inicialmente mais elevada do que a observada em estudos de LES; contudo, após 24 semanas de tratamento e durante o resto do estudo, a depuração e a exposição de belimumab foram semelhantes às observadas em doentes adultos com LES que administraram belimumab 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa.

Populações especiais de doentes

População pediátrica: Os parâmetros farmacocinéticos são baseados nos parâmetros individuais estimados a partir de uma análise farmacocinética em 53 doentes de um estudo realizado em doentes pediátricos com LES. Após a administração intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal aos Dias 0, 14 e 28, e seguidamente a cada intervalo de 4 semanas, a exposição a belimumab foi semelhante em indivíduos pediátricos e adultos com LES. Os valores médios geométricos no estado de equilíbrio Cmax, Cmin e AUC foram de 305 µg/ml, 42 µg/ml e 2569 dia•µg/ml no grupo dos 5 aos 11 anos de idade e 317 µg/ml, 52 µg/ml, e 3126 dia•µg/ml no grupo dos 12 aos 17 anos de idade (n=43).

Indivíduos idosos: Benlysta foi estudado num número limitado de doentes idosos. Dentro da população total com LES nos estudos com administração intravenosa, a idade não afetou a exposição ao belimumab na população farmacocinética em análise. Contudo, dado o reduzido número de indivíduos com ≥ 65 anos de idade, um efeito relacionado com a idade não pode ser conclusivamente excluído.

Compromisso renal: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de belimumab. Durante o desenvolvimento clínico, Benlysta foi estudado em doentes com LES e compromisso renal (261 indivíduos com compromisso renal moderado, depuração da creatinina ≥ 30 e < 60 ml/min; 14 indivíduos com compromisso renal grave, depuração da creatinina ≥ 15 e < 30 ml/min). A redução na depuração sistémica estimada por modelo farmacocinético populacional para doentes nos objetivos médios das categorias de compromisso renal relativamente a doentes com depuração média da creatinina na população farmacocinética (79,9 ml/min) foi de 1,4% para compromisso renal ligeiro (75 ml/min), 11,7% para moderado (45 ml/min) e 24,0% para grave (22,5 ml/min). Apesar da proteinúria (≥ 2 g/dia) ter aumentado a depuração do belimumab e diminuições na depuração da creatinina terem diminuído a depuração do belimumab, estes efeitos estavam dentro do intervalo de variabilidade esperado. Consequentemente, não é recomendado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética do belimumab. As moléculas IgG1 como o belimumab são catabolizadas por enzimas proteolíticas largamente distribuídas, que não estão restritas ao tecido hepático, e alterações da função hepática não irão provavelmente ter qualquer efeito na eliminação do belimumab.

Peso corporal/Índice de Massa Corporal (IMC):

O doseamento de belimumab ajustado ao peso leva a uma exposição diminuída para indivíduos com baixo peso (IMC $< 18,5$) e a uma exposição aumentada em indivíduos obesos (IMC ≥ 30). As alterações na exposição dependentes do IMC não levaram a alterações correspondentes na eficácia. A exposição aumentada em indivíduos obesos a receberem belimumab 10 mg/kg de peso corporal não levou a um aumento global das taxas de acontecimentos adversos ou de acontecimentos adversos graves quando comparados com indivíduos obesos a receber placebo. Contudo, foram observadas

taxas mais elevadas de náuseas, vômitos e diarreia em doentes obesos. Nenhum destes efeitos gastrointestinais em doentes obesos foi grave. Não é recomendado nenhum ajuste de dose para indivíduos de baixo peso ou obesos.

Transição da administração por via intravenosa para a via subcutânea

LES

Os doentes com LES em transição da administração de 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, de 4 em 4 semanas, para 200 mg por via subcutânea semanalmente, utilizando o intervalo de permutação de 1 a 4 semanas, tiveram uma concentração sérica de belimumab pré-dose na sua primeira dose por via subcutânea próximo da sua eventual concentração subcutânea no estado de equilíbrio (ver secção 4.2). Com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população, as concentrações médias de belimumab no estado de equilíbrio para 200 mg por via subcutânea todas as semanas (em doentes adultos e em doentes pediátricos com 5 a menos de 18 anos de idade e ≥ 50 kg), a cada 10 dias (em doentes pediátricos com 5 a menos de 18 anos de idade e 30 a < 50 kg), a cada 2 semanas (em doentes pediátricos com 5 a menos de 18 anos de idade e 15 a < 30 kg) foram semelhantes às obtidas com 10 mg/kg de peso corporal administrados por via intravenosa a cada 4 semanas.

Nefrite lúpica

Uma a 2 semanas após completarem as primeiras 2 doses intravenosas, é expectável que os doentes com nefrite lúpica em transição da administração de 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa para 200 mg por via subcutânea semanalmente tenham concentrações séricas médias de belimumab semelhantes às dos doentes administrados com 10 mg/kg de peso corporal por via intravenosa a cada 4 semanas, com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

A administração intravenosa e subcutânea em macacos resultou numa redução esperada do número de células B periféricas e nos tecidos linfoides sem achados toxicológicos associados.

Foram realizados estudos reprodutivos em macacos fêmea cinomolgos grávidas a receber 150 mg/kg de peso corporal de belimumab por perfusão intravenosa (aproximadamente 9 vezes a exposição clínica máxima antecipada em seres humanos) a cada 2 semanas durante 21 semanas, e o tratamento com belimumab não foi associado com efeitos negativos diretos ou indiretos relacionados com toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade.

Os resultados relacionados com o tratamento foram limitados à redução das células B, esperada e reversível, tanto nas progenitoras como nas crias e à redução reversível dos níveis de IgM nas crias de macacos. As contagens de células B recuperaram após a cessação do tratamento com belimumab cerca de 1 ano após parto em macacos adultos e perto dos 3 meses de vida nas crias de macacos; os níveis de IgM em crias expostas *in utero* a belimumab recuperaram por volta dos 6 meses de idade.

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina em macacos foram determinados em 6 meses de estudos de toxicidade de dose repetida, em doses de até 50 mg/kg de peso corporal inclusive. Não foram notadas alterações relacionadas com o tratamento nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos de animais sexualmente maduros. Uma avaliação informal do ciclo menstrual em fêmeas não demonstrou alterações relacionadas com o belimumab.

Uma vez que belimumab é um anticorpo monoclonal não foram realizados estudos de genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade ou estudos de fertilidade (masculinos ou femininos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado (E 330)

Citrato de sódio (E 331)

Sacarose

Polissorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilidades

Benlysta não é compatível com glucose a 5%.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

5 anos.

Solução reconstituída

Após reconstituição com água para preparação injetável, a solução reconstituída, se não utilizada imediatamente, tem de ser protegida da luz solar direta e armazenada refrigerada de 2°C a 8°C.

Solução reconstituída e diluída para perfusão

A solução de Benlysta diluída em solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer pode ser armazenada de 2°C a 8°C ou à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

O tempo total entre a reconstituição de Benlysta até à conclusão da perfusão não pode exceder 8 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frascos para injetáveis de vidro tipo I (5 ml), selados com uma rolha de clorobutilo siliconizada e um selo de abertura fácil de alumínio contendo 120 mg de pó.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frascos para injetáveis de vidro tipo I (20 ml), selados com uma rolha de clorobutilo siliconizada e um selo de abertura fácil de alumínio contendo 400 mg de pó.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução para perfusão de 120 mg

Reconstituição

A reconstituição e diluição devem ser executadas em condições assépticas.

Aguardar 10-15 minutos para que o frasco para injetáveis aqueça até à temperatura ambiente (15°C-25°C).

Recomenda-se a utilização de uma agulha de 21-25 gauge para furar a rolha do frasco para injetáveis na reconstituição e diluição.

O frasco para injetáveis de uso único de 120 mg de belimumab é reconstituído em 1,5 ml de água para preparação injetável para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

O fluxo de água para preparações injetáveis tem de ser dirigido para a face lateral do frasco para injetáveis de forma a minimizar a formação de espuma. Rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos. Deixar o frasco para injetáveis em repouso à temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante a reconstituição, rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos a cada 5 minutos até que o pó esteja dissolvido. Não agitar. A reconstituição normalmente está completa em 10 a 15 minutos após a adição da água, mas poderá demorar até 30 minutos.

Proteger a solução reconstituída da luz solar.

Se for utilizado um aparelho de reconstituição mecânico para reconstituir Benlysta, não pode exceder as 500 rpm e o frasco para injetáveis não pode ser agitado durante mais do que 30 minutos.

Quando a reconstituição estiver completa, a solução deve apresentar-se opalescente e incolor a amarelo pálido e sem partículas. Contudo, são aceitáveis e expectáveis pequenas bolhas de ar.

Após a reconstituição, um volume de 1,5 ml (correspondente a 120 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis.

Diluição

O medicamento reconstituído é diluído para 250 ml com uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer. Nos doentes cujo peso corporal é igual ou inferior a 40 kg, podem ser considerados os sacos de perfusão com 100 ml destes solventes desde que a concentração de belimumab resultante no saco de perfusão não exceda 4 mg/ml.

Não devem ser utilizadas soluções intravenosas de glucose a 5% porque são incompatíveis com Benlysta.

A partir de um saco de perfusão ou frasco de 250 ml (ou 100 ml) de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer retirar e eliminar um volume igual ao volume da solução reconstituída de Benlysta necessário para a dose do doente. Seguidamente, adicionar o volume necessário da solução reconstituída de Benlysta ao saco ou frasco de perfusão. Inverter suavemente o saco ou frasco para homogeneizar a solução. Toda a solução não utilizada nos frascos para injetáveis deve ser eliminada.

Inspecionar visualmente a solução de Benlysta para a presença de partículas e descoloração antes da administração. Eliminar a solução se forem observadas partículas ou descoloração.

O tempo total a partir da reconstituição de Benlysta até ao final da perfusão não pode exceder 8 horas.

Preparação da solução para perfusão de 400 mg

Reconstituição

A reconstituição e diluição devem ser executadas em condições assépticas.

Aguardar 10-15 minutos para que o frasco para injetáveis aqueça até à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

Recomenda-se a utilização de uma agulha de 21-25 gauge para furar a rolha do frasco para injetáveis na reconstituição e diluição.

O frasco para injetáveis de uso único de 400 mg de belimumab é reconstituído em 4,8 ml de água para preparação injetável para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

O fluxo de água para preparações injetáveis tem de ser dirigido para a face lateral do frasco para injetáveis de forma a minimizar a formação de espuma. Rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos. Deixar o frasco para injetáveis em repouso à temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante a reconstituição, rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos a cada 5 minutos até que o pó esteja dissolvido. Não agitar. A reconstituição normalmente está completa em 10 a 15 minutos após a adição da água, mas poderá demorar até 30 minutos.

Proteger a solução reconstituída da luz solar.

Se for utilizado um aparelho de reconstituição mecânico para reconstituir Benlysta, não pode exceder as 500 rpm e o frasco para injetáveis não pode ser agitado durante mais do que 30 minutos.

Quando a reconstituição estiver completa, a solução deve apresentar-se opalescente e incolor a amarelo pálido e sem partículas. Contudo, são aceitáveis e expectáveis pequenas bolhas de ar.

Após a reconstituição, um volume de 5 ml (correspondente a 400 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis.

Diluição

O medicamento reconstituído é diluído para 250 ml com uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer.

Não devem ser utilizadas soluções intravenosas de glucose a 5% porque são incompatíveis com Benlysta.

A partir de um saco de perfusão ou frasco de 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer retirar e eliminar um volume igual ao volume da solução reconstituída de Benlysta necessário para a dose do doente. Seguidamente, adicionar o volume necessário da solução reconstituída de Benlysta ao saco ou frasco de perfusão. Inverter suavemente o saco ou frasco para homogeneizar a solução. Toda a solução não utilizada nos frascos para injetáveis deve ser eliminada.

Inspecionar visualmente a solução de Benlysta para a presença de partículas e descoloração antes da administração. Eliminar a solução se forem observadas partículas ou descoloração.

O tempo total a partir da reconstituição de Benlysta até ao final da perfusão não pode exceder 8 horas.

Modo de administração

Benlysta é perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não pode ser perfundido concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros fármacos. Não foram realizados estudos de compatibilidade físicos ou bioquímicos para avaliar a administração concomitante de Benlysta com outros fármacos.

Não foram observadas incompatibilidades entre Benlysta e sacos de cloreto de polivinilo ou poliolefina.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/001: 1 frasco para injetáveis – 120 mg
EU/1/11/700/002: 1 frasco para injetáveis – 400 mg

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011
Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

OU

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

OU

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Obrigaçāo de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data Limite
O Titular da AIM deve também de providenciar um relatório com os dados referentes à base de dados de segurança controlada a longo prazo onde todos os doentes são seguidos durante um período mínimo de 5 anos, com base no protocolo acordado com o CHMP. A base de dados de segurança irá avaliar a incidência da mortalidade por qualquer causa e acontecimentos adversos de especial interesse em doentes com lúpus eritematoso sistémico. Estes acontecimentos adversos de especial interesse incluem infeções graves (incluindo infeções oportunistas e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)), acontecimentos psiquiátricos graves selecionados e neoplasias (incluindo cancro da pele não-melanoma).	28 de fevereiro de 2026

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – CANETA(S) PRÉ-CHEIA(S)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benlysta 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

belimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia de 1ml contém 200 mg de belimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloridrato de arginina, histidina, monocloridrato de histidina, polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia.

1 caneta pré-cheia.

4 canetas pré-cheias.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CARREGUE AQUI PARA ABRIR

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/003: 1 caneta pré-cheia
EU/1/11/700/004: 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

caneta de benlysta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM SECUNDÁRIA – Embalagem múltipla com 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4 canetas pré-cheias) - com *blue-box*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

belimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 200 mg de belimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloridrato de arginina, histidina, monocloridrato de histidina, polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia.

Embalagem múltipla: 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4 canetas pré-cheias).
Não vender separadamente.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

caneta de benlysta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – CANETA PRÉ-CHEIA - Embalagem múltipla com 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4 canetas pré-cheias) - sem blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

belimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 200 mg de belimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloridrato de arginina, histidina, monocloridrato de histidina, polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia.

4 canetas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

caneta de benlysta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Benlysta 200 mg injetável
belimumab
SC
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – SERINGA(S) PRÉ-CHEIA(S)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benlysta 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

belimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada seringa pré-cheia de 1ml contém 200 mg de belimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloridrato de arginina, histidina, monocloridrato de histidina, polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia.

4 seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA ADVERTÊNCIA ESPECIAL, SE NECESSÁRIO

CARREGUE AQUI PARA ABRIR

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/006: 1 seringa pré-cheia
EU/1/11/700/007: 4 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

seringa de benlysta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Benlysta 200 mg

belimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de belimumab (80 mg/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido cítrico mono-hidratado (E 330), citrato de sódio (E 331), sacarose, polissorbato 80 (E 433)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Manter na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belimumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de belimumab (80 mg/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido cítrico mono-hidratado (E 330), citrato de sódio (E 331), sacarose, polissorbato 80 (E 433)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão
belimumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Benlysta 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia belimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Benlysta e para que é utilizado
 2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta
 3. Como utilizar Benlysta
 4. Efeitos indesejáveis possíveis
 5. Como conservar Benlysta
 6. Conteúdo da embalagem e outras informações
- Instruções passo a passo para utilização da caneta pré-cheia

1. O que é Benlysta e para que é utilizado

Benlysta sob a forma de uma injeção por via subcutânea é um medicamento utilizado para o tratamento do lúpus (lúpus eritematoso sistémico, LES) em adultos (com 18 anos ou mais) e crianças (entre 5 a menos de 18 anos de idade e com pelo menos 15 kg de peso) cuja doença esteja ainda altamente ativa apesar do tratamento padrão. Benlysta é também utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento de adultos (com 18 anos ou mais) com nefrite lúpica ativa (inflamação renal relacionada com o lúpus).

O lúpus é uma doença na qual o sistema imunitário (o sistema que combate infecções) ataca as suas próprias células e tecidos, provocando inflamação e danos nos órgãos. Pode afetar qualquer órgão do corpo e pensa-se que envolve um tipo de células brancas sanguíneas chamado *células B*.

Benlysta contém **belimumab** (*um anticorpo monoclonal*). Diminui o número de células B no seu sangue bloqueando a ação do BLyS, uma proteína que ajuda as células B a viverem mais tempo e que se encontra em níveis aumentados nas pessoas com lúpus.

Ser-lhe-á administrado Benlysta bem como o seu tratamento habitual para o lúpus.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta

Não utilize Benlysta

- se tem **alergia** ao belimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
→ **Consulte o seu médico** para saber se isto se pode aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Benlysta:

- se tiver uma **infeção** atual ou crónica (permanente) ou se tiver infeções repetidamente. O seu médico irá decidir se lhe pode ser dado Benlysta
- se estiver a planejar ser **vacinado** ou tiver sido vacinado nos últimos 30 dias. Algumas vacinas não devem ser administradas imediatamente antes ou durante o tratamento com Benlysta
- se o seu lúpus **afetar o seu sistema nervoso**
- se é **VIH positivo(a)** ou tem **baixos níveis de imunoglobulinas**
- se tem ou tiver tido **hepatite B ou C**
- se tiver tido um **transplante de órgãos** ou um **transplante de medula óssea ou de células estaminais**
- se tiver tido **cancro**.
- se alguma vez desenvolveu uma **erupção grave na pele** ou **exfoliação da pele, bolhas e/ou feridas na boca** após a utilização de Benlysta.

→ **Informe o seu médico** se alguma destas condições se aplicar a si.

Depressão e suicídio

Foram notificados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio, incluindo suicídio, durante o tratamento com Benlysta. Informe o seu médico se tem história destas condições. Se manifestar agravamento ou novos sintomas em qualquer momento:

→ **Contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.**

Se se sentir deprimido ou se tiver pensamentos autodestrutivos ou sobre cometer suicídio, pode considerar útil informar um familiar ou um amigo próximo e pedir-lhes que leiam este folheto. Pode pedir-lhes para lhe dizerem se estão preocupados sobre alguma alteração na sua disposição ou comportamento.

Reações graves na pele

Foram notificadas em associação com tratamento com Benlysta a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica.

→ **Pare de utilizar Benlysta e procure imediatamente cuidados médicos se observar qualquer um dos sintomas descritos na secção 4.**

Tenha atenção para sintomas importantes

Os indivíduos a tomar medicamentos que afetem o seu sistema imunitário podem ter um risco maior para infeções, incluindo uma rara, mas grave, infeção do cérebro chamada de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (LMP).

→ **Leia a informação “Risco aumentado de infeção do cérebro” na secção 4 deste folheto.**

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o número de lote de Benlysta deve ser registado por si e pelo profissional de saúde. Recomenda-se que anote esta informação em caso de lhe ser pedido futuramente.

Crianças e adolescentes

Benlysta em caneta pré-cheia como injeção subcutânea não se destina a ser utilizado para o tratamento de LES em crianças com idade inferior a 5 anos ou com peso inferior a 15 kg.

Benlysta em caneta pré-cheia como injeção subcutânea não se destina a ser utilizado para o tratamento da nefrite lúpica em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Benlysta

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico se estiver a ser tratado com medicamentos que afetem o seu sistema imunitário, incluindo qualquer medicamento que afete as suas células B (para tratar o cancro ou doenças inflamatórias).

Utilizar estes medicamentos em associação com Benlysta pode tornar o seu sistema imunitário menos efetivo. Isto pode aumentar o seu risco de sofrer uma infeção grave.

Gravidez e aleitamento

Contraceção para mulheres que podem ficar grávidas

- **Utilize um método contraceutivo efetivo** enquanto estiver a ser tratada com Benlysta e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

Gravidez

Benlysta não é normalmente recomendado se estiver grávida.

- **Informe o seu médico se está grávida**, se pensa estar grávida, ou planeia engravidar. O seu médico irá decidir se pode utilizar Benlysta.
- **Se engravidar enquanto estiver a ser tratada com Benlysta**, informe o seu médico.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar. É provável que Benlysta possa passar para o leite materno. O seu médico irá discutir consigo sobre se deve parar o tratamento com Benlysta enquanto estiver a amamentar ou se deve parar de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Benlysta pode ter efeitos indesejáveis que podem diminuir a sua capacidade de conduzir ou operar máquinas.

Benlysta contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 em cada caneta pré-cheia. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho têm quaisquer alergias conhecidas.

Benlysta contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Benlysta

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Benlysta tem ser injetado por baixo da pele, de acordo com o esquema prescrito pelo seu médico.

Qual a quantidade a utilizar

Lúpus eritematoso sistémico

Adultos

A dose recomendada é de 200 mg (totalidade do conteúdo de uma caneta), uma vez por semana.

Crianças e adolescentes com 5 anos ou mais

A dose recomendada para crianças e adolescentes com 5 anos ou mais baseia-se no peso, conforme indicado abaixo:

Peso corporal	Dose recomendada
50 kg ou mais	200 mg (conteúdo completo de uma caneta), uma vez por semana
30 a menos de 50 kg	200 mg (conteúdo completo de uma caneta), uma vez de 10 em 10 dias
15 a menos de 30 kg	200 mg (conteúdo completo de uma caneta), uma vez de 2 em 2 semanas

Nefrite lúpica

Apenas para adultos

A dose recomendada pode variar. O seu médico irá prescrever a dose certa para si, que é:

- uma dose de 200 mg (totalidade do conteúdo de uma caneta) uma vez por semana.
ou
- uma dose de 400 mg (totalidade do conteúdo de duas canetas em um dia) uma vez por semana durante 4 semanas. Depois, a dose recomendada é de 200 mg (totalidade do conteúdo de uma caneta) uma vez por semana.

Se pretender alterar o dia da administração da dose (injeção)

Administre a dose no novo dia (mesmo que o tempo decorrido desde a última dose seja inferior ao habitual). Continue com o novo calendário a partir desse dia.

Injeção de Benlysta

O médico ou enfermeiro irão mostrar a si ou ao seu cuidador como injetar Benlysta. A sua primeira injeção com a caneta pré-cheia de Benlysta será supervisionada por um médico ou enfermeiro. Após ter sido treinado(a) em como utilizar a caneta, o médico ou enfermeiro podem decidir que pode administrar a injeção a si próprio(a), ou o seu cuidador pode administrá-la a si. O seu médico ou enfermeiro vão também informar sobre os sinais e sintomas a que deve estar atento(a) quando utilizar Benlysta, porque podem ocorrer reações alérgicas graves (ver “Reações alérgicas” na secção 4).

Para crianças com menos de 10 anos de idade, a caneta pré-cheia de Benlysta deve ser administrada por um médico, enfermeiro ou prestador de cuidados com formação adequada.

Irá administrar (injetar) Benlysta por baixo da pele na zona do estômago (abdómen) ou na parte superior da perna (coxa).

A injeção de Benlysta subcutâneo não deve ser injetada numa veia (*por via intravenosa*).

As instruções sobre como utilizar a caneta pré-cheia encontram-se no final deste folheto.

Se utilizar mais Benlysta do que deveria

Se isto acontecer, contacte o médico ou enfermeiro imediatamente, que o(a) irão monitorizar para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis, e tratar estes sintomas se necessário. Se possível, mostre-lhes a embalagem ou este folheto.

Caso se tenha esquecido de administrar Benlysta

Administre (injete) a dose em falta assim que se lembrar. Depois continue com o calendário semanal como habitualmente ou inicie um novo calendário semanal a partir do dia da injeção da dose em falta. Se não notou que se tinha esquecido de uma dose até ser o momento da dose seguinte, então administre (injete) apenas a dose seguinte como planeado.

Se parar o tratamento com Benlysta

O seu médico irá decidir se necessita que lhe seja interrompido o tratamento com Benlysta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Benlysta e procure imediatamente cuidados médicos se observar qualquer um dos seguintes sintomas de uma reação grave na pele:

- manchas avermelhadas no tronco, as manchas são máculas semelhantes a alvos ou circulares, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, feridas na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções graves na pele podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica). Estes efeitos indesejáveis foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Reações alérgicas – procure ajuda médica imediatamente

Benlysta pode causar uma reação à injeção ou uma reação alérgica (*hipersensibilidade*).

Estas são efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas). Podem ocasionalmente ser graves (pouco frequente, afetando até 1 em 100 pessoas) e podem colocar a vida em risco. Estas reações graves são mais prováveis de ocorrer no dia do primeiro ou do segundo tratamento com Benlysta, mas podem ser do tipo retardado e podem ocorrer vários dias depois.

Se manifestar algum dos seguintes sintomas de uma reação alérgica ou relacionada com a injeção, **informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente ou dirija-se à urgência médica do hospital mais próximo:**

- inchaço da face, lábios, boca ou língua
- pieira, dificuldades em respirar ou falta de ar
- erupção na pele
- altos com comichão ou urticária

Raramente, as reações do tipo retardado menos graves a Benlysta podem também ocorrer, geralmente 5 a 10 dias após uma injeção. Estas incluem sintomas como erupção na pele, sensação de mal-estar, cansaço, dores musculares, dores de cabeça ou inchaço da face.

Se manifestar estes sintomas, especialmente se manifestar uma associação de dois ou mais destes sintomas:

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro.**

Infeções

Benlysta pode levar a que seja mais provável que tenha infeções, incluindo infeção do trato urinário e das vias respiratórias. Estas são muito frequentes e podem afetar mais de 1 em 10 pessoas. Algumas infeções podem ser graves e podem, pouco frequentemente, causar a morte.

Se manifestar alguns destes sintomas de uma infeção:

- febre e/ou arrepios
- tosse, problemas de respiração
- diarreia, vômitos
- sensação de ardor ao urinar, urinar frequentemente
- sensação de pele quente, vermelha ou dolorosa ou feridas no corpo

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.**

Depressão e suicídio

Foram notificados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio durante o tratamento com Benlysta. A depressão pode afetar até 1 em 10 pessoas, os pensamentos suicidas e tentativas de suicídio podem afetar até 1 em 100 pessoas. Se se sentir deprimido, tiver pensamentos autodestrutivos ou outros pensamentos perturbadores, ou se tiver deprimido(a) e notar que se sente pior ou desenvolver novos sintomas:

→ **Contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.**

Risco aumentado de infecção do cérebro

Os medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário, tais como Benlysta, podem colocá-lo em maior risco de ter uma infecção do cérebro rara, mas grave e que podem colocar a vida em perigo, chamada de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (LMP).

Os sintomas de LMP incluem:

- perda de memória
- problemas em pensar
- dificuldade em falar ou em andar
- perda de visão.

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas ou problemas semelhantes que se tenham prolongado por vários dias.

Se já tinha estes sintomas antes de ter iniciado o tratamento com Benlysta:

→ **Informe o seu médico imediatamente** se notar qualquer alteração nestes sintomas.

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- infecções bacterianas (ver “*Infecções*” acima)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- temperatura alta ou febre
- reações no local de injeção, por exemplo: erupção na pele, vermelhidão, comichão ou inchaço na pele no local onde administrou (injetou) Benlysta
- erupção na pele irregular e com comichão (urticária), erupção na pele.
- contagem baixa de células sanguíneas brancas (pode ser observada nas análises sanguíneas)
- infecção no nariz, garganta ou estômago
- dor nas mãos ou pés
- enxaqueca
- sentir-se maledisposto, diarreia.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Benlysta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Uma única caneta pré-cheia de Benlysta pode ser conservada a temperatura ambiente (até 25 °C) por um período máximo de 12 horas – desde que protegida da luz. Uma vez retirada do frigorífico, caneta deve ser utilizada em 12 horas ou eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Benlysta

A substância ativa é belimumab.

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 200 mg de belimumab.

Os outros componentes são cloridrato de arginina, histidina, monocloridrato de histidina, polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio, água para preparações injetáveis. Ver secção 2 para mais informação sobre o conteúdo de polissorbato 80 e de sódio.

Qual o aspeto de Benlysta e conteúdo da embalagem

Benlysta é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única com 1 ml de solução incolor a ligeiramente amarelada.

Disponível em embalagens de 1 ou 4 canetas pré-cheias por embalagem e em embalagens múltiplas com 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4 canetas pré-cheias).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

Fabricante

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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 Α.Ε.Β.Ε.
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

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

Polkska

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Instruções passo a passo para utilização da caneta pré-cheia

Uma vez por semana: para adultos e para crianças dos 5 a menos de 18 anos de idade e com peso igual ou superior a 50 kg.

Uma vez de 10 em 10 dias: para crianças dos 5 a menos de 18 anos de idade e com peso entre 30 kg e menos de 50 kg.

Uma vez de 2 em 2 semanas: para crianças dos 5 a menos de 18 anos de idade e com peso entre 15 kg e menos de 30 kg.

Ler primeiro estas secções

Siga estas instruções sobre como utilizar a caneta pré-cheia corretamente. O não cumprimento destas instruções pode afetar o funcionamento adequado da caneta pré-cheia. Terá também de receber formação sobre como utilizar a caneta pré-cheia.

Benlysta destina-se a ser administrado **por baixo da pele apenas (por via subcutânea)**.

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o número de lote de Benlysta deve ser registado por si e pelo profissional de saúde. Recomenda-se que anote esta informação em caso de lhe ser pedido futuramente.

Conservação

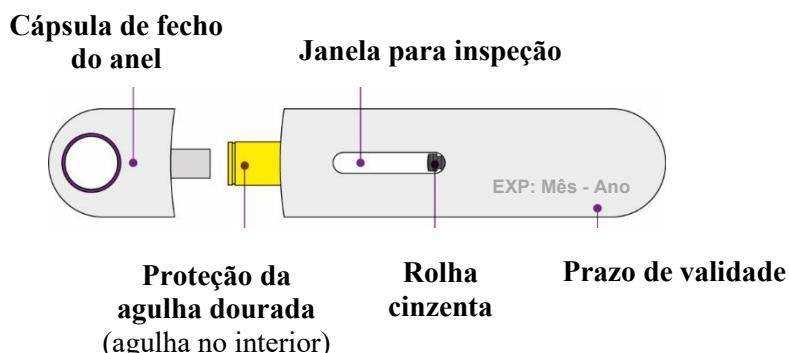
- Manter no frigorífico até 30 minutos antes da utilização.
- Manter na cartonagem para proteger da luz.
- Manter fora da vista e do alcance das crianças.
- Manter afastado do calor e da luz solar.
- **Não** congelar. Se a caneta tiver sido congelada, **não** a utilizar mesmo que tenha sido descongelada.
- **Não** utilizar e **não** voltar a colocar no frigorífico se tiver sido deixada à temperatura ambiente por mais de 12 horas.

Advertências

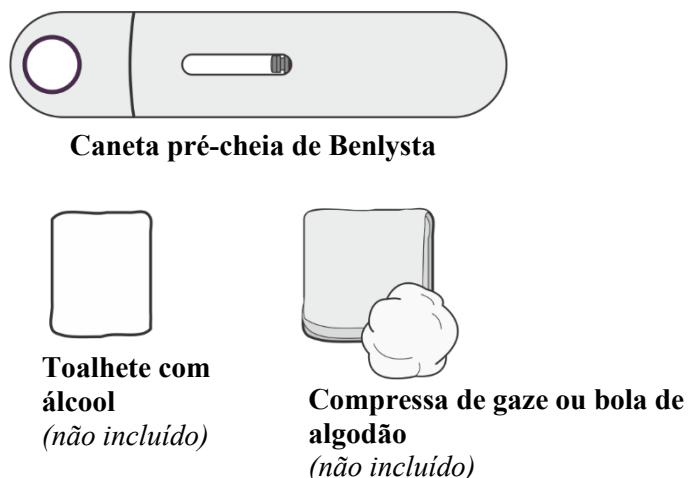
- A caneta pré-cheia só pode ser utilizada uma vez e depois deve ser eliminada.
- **Não** partilhar a sua caneta pré-cheia de Benlysta com outra pessoa.
- **Não** agitar.
- **Não** utilizar se tiver caído numa superfície dura.

- **Não** remover a cápsula de fecho do anel até antes da injeção.

Componentes da caneta pré-cheia de Benlysta



Elementos que precisa para a injeção



1. Juntar e verificar todos os elementos

Junte os elementos

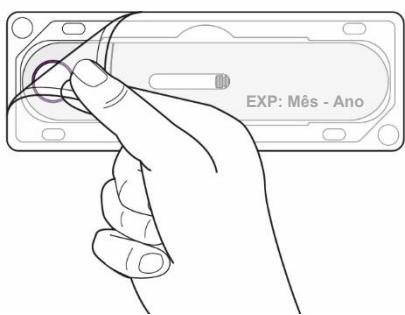
- Retire uma bandeja selada com a caneta pré-cheia do frigorífico.
- Coloque as restantes canetas pré-cheias de volta no frigorífico.
- Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e coloque os seguintes elementos ao seu alcance:
 - caneta pré-cheia de Benlysta
 - toalhete com álcool (*não incluído na embalagem*)
 - compressa de gaze ou bola de algodão (*não incluído na embalagem*)
 - recipiente com tampa ajustada para eliminação da caneta (*não incluído na embalagem*)

- **Não** realizar a injeção se não tiver todos os elementos listados.

Retire a caneta pré-cheia

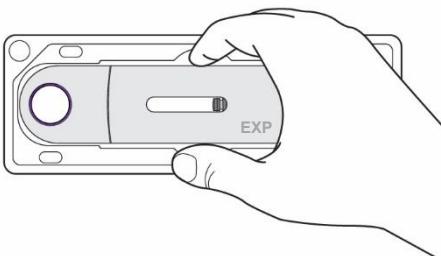
- Remova a película do canto da bandeja. (*Figura 1*)

Figura 1



- Segure no centro da caneta pré-cheia (perto da janela de inspeção), retire cuidadosamente a caneta pré-cheia da bandeja. (*Figura 2*)

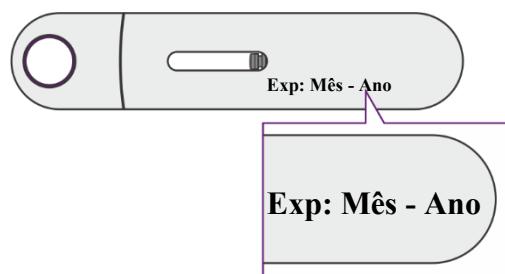
Figura 2



Verifique o prazo de validade

- Verifique o prazo de validade na caneta pré-cheia. (*Figura 3*)

Figura 3



- **Não** utilizar após o prazo de validade.

2. Preparar e inspecionar a caneta pré-cheia

Permitir que atinja a temperatura ambiente

- Deixe a caneta à temperatura ambiente durante 30 minutos. (*Figura 4*). Injetar Benlysta frio pode demorar mais tempo e pode ser desconfortável.

Figura 4

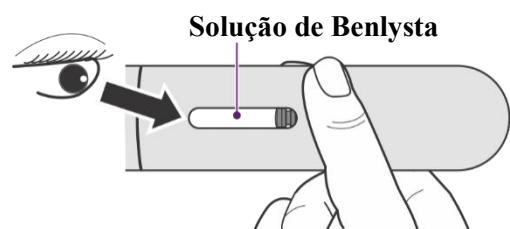


- **Não** aquecer a caneta de outra forma. Por exemplo, não aqueça num micro-ondas, com água quente ou à luz solar direta.
- **Não** remover a cápsula de fecho do anel durante este passo.

Inspecionar a solução de Benlysta

- Olhe pela janela de inspeção para verificar se a solução de Benlysta é incolor a ligeiramente amarelada. (*Figura 5*)
- É normal observar uma ou mais bolhas de ar na solução.

Figura 5



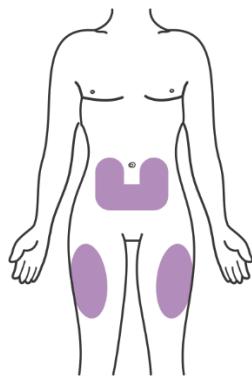
- **Não** utilizar se a solução estiver enevoada, com cor alterada ou com partículas.

3. Escolher e limpar um local de injeção

Escolha um local de injeção

- Escolha um local de injeção (abdómen ou coxa) como indicado na *Figura 6*.

Figura 6

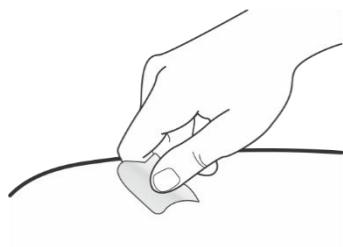


- Se necessitar de 2 injeções para completar a sua dose, deixe, pelo menos, 5 cm (2 polegadas) entre cada injeção se estiver a utilizar o mesmo local.
- **Não** injetar exatamente no mesmo local todas as vezes. Isto é para evitar que a pele fique endurecida.
- **Não** injetar em zonas que a pele está sensível, ferida, vermelha ou dura.
- **Não** injetar numa área de 5 cm do umbigo.

Limpe o local de injeção

- Lave as mãos.
- Limpe o local de injeção, limpando-o com um toalhete com álcool. (*Figura 7*). Deixe a pele secar ao ar.

Figura 7



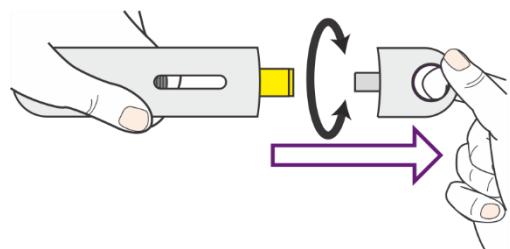
- **Não** tocar nesta área novamente antes de administrar a injeção.

4. Preparar-se para a injeção

Remover a cápsula de fecho do anel

- **Não** remova a cápsula de fecho do anel até ao momento imediatamente antes da administração da injeção.
- Remova a cápsula de fecho do anel puxando ou torcendo-a. A cápsula de fecho do anel pode ser rodada no sentido dos ponteiros do relógio ou no sentido contrário aos ponteiros do relógio. (*Figura 8*)

Figura 8

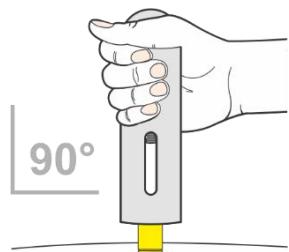


- **Não** colocar a cápsula de fecho do anel de novo na caneta.

Posição da caneta

- Segure a caneta confortavelmente de modo a que possa ver a janela de inspeção. Isto é importante para que possa confirmar a administração de uma dose completa. (*Figura 9*)

Figura 9



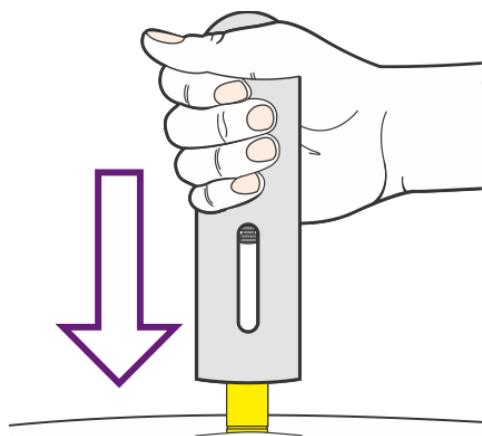
- Se necessário, firme o local de injeção, puxando ou esticando a pele.
- Posicione a caneta diretamente sobre o local de injeção (com um ângulo de 90°). Certifique-se de que a proteção da agulha dourada está assente na pele.

5. Administrar (injetar) Benlysta e inspecionar

Iniciar a injeção

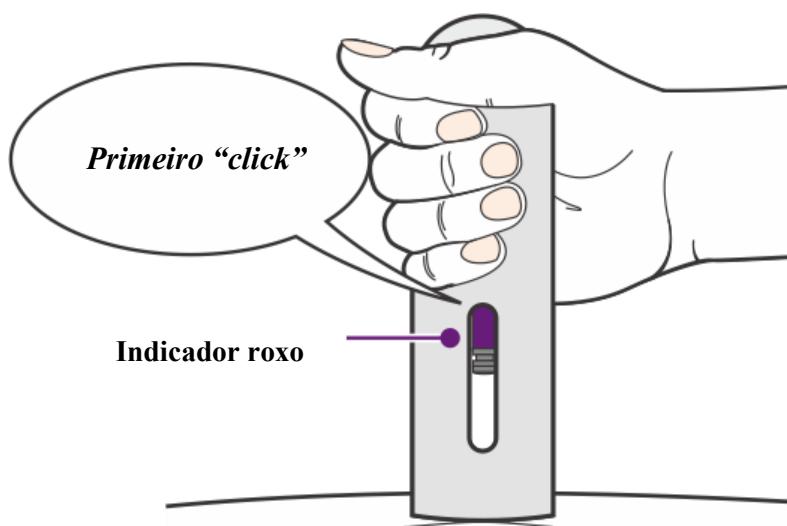
- Pressione com firmeza a caneta completamente para baixo no local de injeção e segure-a no local. (*Figura 10*)
 - Isto irá introduzir a agulha e iniciar a injeção.

Figura 10



- Pode ouvir um primeiro “click” ao início da injeção. Irá ver o indicador roxo começar a mover-se na janela de inspeção. (*Figura 11*)

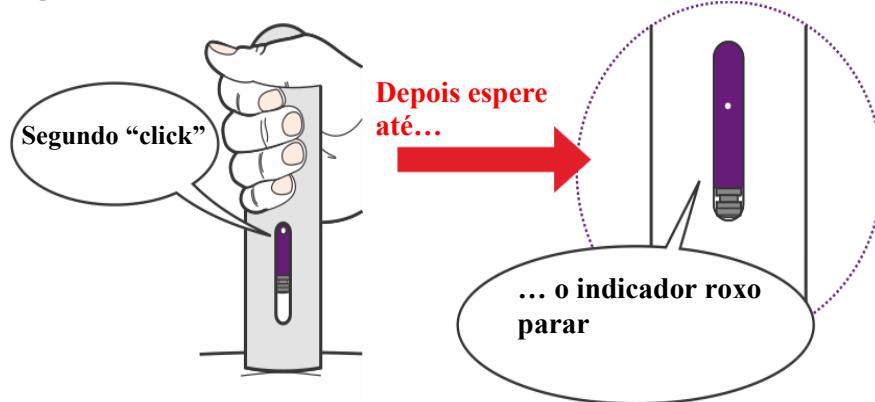
Figura 11



Completar a injeção

- Continue a segurar a caneta até o indicador roxo deixar de se mover.
- Pode ouvir um segundo “click” uns segundos antes do indicador roxo parar. (*Figura 12*)

Figura 12



- A injeção pode demorar até 15 segundos para estar finalizada.
- Quando a injeção estiver finalizada, levante a caneta do local de injeção.

Inspeccionar o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção.

- Se necessário, pressione a bola de algodão ou a compressa de gaze no local da injeção.
- **Não** esfregar o local da injeção.

6. Eliminar a caneta usada

Eliminar a caneta usada

- **Não** colocar a cápsula de fecho do anel de novo na caneta.
- Eliminar a caneta usada e a cápsula de fecho do anel num recipiente com uma tampa ajustada.
- Pergunte ao médico ou farmacêutico instruções de como eliminar adequadamente a caneta usada ou o recipiente com as canetas usadas.
- **Não** reciclar ou deitar fora a caneta usada, ou os recipientes com as canetas usadas, no lixo doméstico.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Benlysta 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia belimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Benlysta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta
3. Como utilizar Benlysta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Benlysta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções passo a passo para utilização da seringa pré-cheia

1. O que é Benlysta e para que é utilizado

Benlysta sob a forma de uma injeção por via subcutânea é um medicamento utilizado para o tratamento do lúpus (lúpus eritematoso sistémico, LES) em adultos (com 18 anos ou mais) cuja doença esteja ainda altamente ativa apesar do tratamento padrão. Benlysta é também utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento de adultos (com 18 anos ou mais) com nefrite lúpica ativa (inflamação renal relacionada com o lúpus).

O lúpus é uma doença na qual o sistema imunitário (o sistema que combate infecções) ataca as suas próprias células e tecidos, provocando inflamação e danos nos órgãos. Pode afetar qualquer órgão do corpo e pensa-se que envolve um tipo de células brancas sanguíneas chamado *células B*.

Benlysta contém **belimumab** (*um anticorpo monoclonal*). Diminui o número de células B no seu sangue bloqueando a ação do BLyS, uma proteína que ajuda as células B a viverem mais tempo e que se encontra em níveis aumentados nas pessoas com lúpus.

Ser-lhe-á administrado Benlysta bem como o seu tratamento habitual para o lúpus.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta

Não utilize Benlysta

- se tem **alergia** ao belimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
→ Consulte o seu médico para saber se isto se pode aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Benlysta:

- se tiver uma **infeção** atual ou crónica (permanente) ou se tiver infeções repetidamente. O seu médico irá decidir se lhe pode ser dado Benlysta
- se estiver a planejar ser **vacinado** ou tiver sido vacinado nos últimos 30 dias. Algumas vacinas não devem ser administradas imediatamente antes ou durante o tratamento com Benlysta
- se o seu lúpus **afetar o seu sistema nervoso**
- se é **VIH positivo(a)** ou tem **baixos níveis de imunoglobulinas**
- se tem ou tiver tido **hepatite B ou C**
- se tiver tido um **transplante de órgãos** ou um **transplante de medula óssea ou de células estaminais**
- se tiver tido **cancro**.
- se alguma vez desenvolveu uma **erupção grave na pele** ou **exfoliação da pele, bolhas e/ou feridas na boca** após a utilização de Benlysta.

→ **Informe o seu médico** se alguma destas condições se aplicar a si.

Depressão e suicídio

Foram notificados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio, incluindo suicídio, durante o tratamento com Benlysta. Informe o seu médico se tem história destas condições. Se manifestar agravamento ou novos sintomas em qualquer momento:

→ **Contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.**

Se se sentir deprimido ou se tiver pensamentos autodestrutivos ou sobre cometer suicídio, pode considerar útil informar um familiar ou um amigo próximo e pedir-lhes que leiam este folheto. Pode pedir-lhes para lhe dizerem se estão preocupados sobre alguma alteração na sua disposição ou comportamento.

Reações graves na pele

Foram notificadas em associação com tratamento com Benlysta a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

→ **Pare de utilizar Benlysta e procure imediatamente cuidados médicos se observar qualquer um dos sintomas descritos na secção 4.**

Tenha atenção para sintomas importantes

Os indivíduos a tomar medicamentos que afetem o seu sistema imunitário podem ter um risco maior para infeções, incluindo uma rara, mas grave, infeção do cérebro chamada de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (LMP).

→ **Leia a informação “Risco aumentado de infeção do cérebro” na secção 4 deste folheto.**

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o número de lote de Benlysta deve ser registado por si e pelo profissional de saúde. Recomenda-se que anote esta informação em caso de lhe ser pedido futuramente.

Crianças e adolescentes

Benlysta em seringa pré-cheia sob a forma de uma injeção por via subcutânea não se destina a ser utilizada em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Benlysta

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico se estiver a ser tratado com medicamentos que afetem o seu sistema imunitário, incluindo qualquer medicamento que afete as suas células B (para tratar o cancro ou doenças inflamatórias).

Utilizar estes medicamentos em associação com Benlysta pode tornar o seu sistema imunitário menos efetivo. Isto pode aumentar o seu risco de sofrer uma infecção grave.

Gravidez e aleitamento

Contraceção para mulheres que podem ficar grávidas

- **Utilize um método contraceptivo efetivo** enquanto estiver a ser tratada com Benlysta e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

Gravidez

Benlysta não é normalmente recomendado se estiver grávida.

- **Informe o seu médico se está grávida**, se pensa estar grávida, ou planeia engravidar. O seu médico irá decidir se pode utilizar Benlysta.
- **Se engravidar enquanto estiver a ser tratada com Benlysta**, informe o seu médico.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar. É provável que Benlysta possa passar para o leite materno. O seu médico irá discutir consigo sobre se deve parar o tratamento com Benlysta enquanto estiver a amamentar ou se deve parar de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Benlysta pode ter efeitos indesejáveis que podem diminuir a sua capacidade de conduzir ou operar máquinas.

Benlysta contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico tem quaisquer alergias conhecidas.

Benlysta contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Benlysta

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Benlysta deve ser injetado por baixo da pele, no mesmo dia de cada semana.

Qual a quantidade a utilizar

Adultos (idade igual e superior a 18 anos)

Lúpus eritematoso sistémico

A dose recomendada é de 200 mg (totalidade do conteúdo de uma seringa), uma vez por semana.

Nefrite lúpica

A dose recomendada pode variar. O seu médico irá prescrever a dose certa para si, que é:

- uma dose de 200 mg (totalidade do conteúdo de uma seringa) uma vez por semana.
- ou
- uma dose de 400 mg (totalidade do conteúdo de duas seringas em um dia) uma vez por semana durante 4 semanas. Depois, a dose recomendada é de 200 mg (totalidade do conteúdo de uma seringa) uma vez por semana.

Se pretender alterar o dia da administração da dose (injeção)

Administre a dose no novo dia (mesmo que seja menos de uma semana depois da sua última dose). Continue com o novo calendário semanal a partir desse dia.

Injeção de Benlysta

O médico ou enfermeiro irão mostrar a si ou ao seu cuidador como injetar Benlysta. A sua primeira injeção com a seringa pré-cheia de Benlysta será supervisionada por um médico ou enfermeiro. Após ter sido treinado(a) em como utilizar a seringa, o médico ou enfermeiro podem decidir que pode administrar a injeção a si próprio(a), ou o seu cuidador pode administrá-la a si. O seu médico ou enfermeiro vão também informar sobre os sinais e sintomas a que deve estar atento(a) quando utilizar Benlysta, porque podem ocorrer reações alérgicas graves (ver “Reações alérgicas” na secção 4).

Irá administrar (injetar) Benlysta por baixo da pele na zona do estômago (abdómen) ou na parte superior da perna (coxa).

A injeção de Benlysta subcutâneo não deve ser injetada numa veia (*por via intravenosa*).

As instruções sobre como utilizar a seringa pré-cheia encontram-se no final deste folheto.

Se utilizar mais Benlysta do que deveria

Se isto acontecer, contacte o médico ou enfermeiro imediatamente, que o(a) irão monitorizar para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis, e tratar estes sintomas se necessário. Se possível, mostre-lhes a embalagem ou este folheto.

Caso se tenha esquecido de administrar Benlysta

Administre (injete) a dose em falta assim que se lembrar. Depois continue com o calendário semanal como habitualmente ou inicie um novo calendário semanal a partir do dia da injeção da dose em falta. Se não notou que se tinha esquecido de uma dose até ser o momento da dose seguinte, então administre (injete) apenas a dose seguinte como planeado.

Se parar o tratamento com Benlysta

O seu médico irá decidir se necessita que lhe seja interrompido o tratamento com Benlysta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Benlysta e procure imediatamente cuidados médicos se observar qualquer um dos seguintes sintomas de uma reação grave na pele:

- manchas avermelhadas no tronco, as manchas são máculas semelhantes a alvos ou circulares, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, feridas na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções graves na pele podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica). Estes efeitos indesejáveis foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Reações alérgicas – procure ajuda médica imediatamente

Benlysta pode causar uma reação à injeção ou uma reação alérgica (*hipersensibilidade*).

Estas são efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas). Podem ocasionalmente ser graves (pouco frequente, afetando até 1 em 100 pessoas) e podem colocar a vida em risco. Estas reações graves são mais prováveis de ocorrer no dia do primeiro ou do segundo tratamento com Benlysta, mas podem ser do tipo retardado e podem ocorrer vários dias depois.

Se manifestar algum dos seguintes sintomas de uma reação alérgica ou relacionada com a injeção, **informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente ou dirija-se à urgência médica do hospital mais próximo:**

- inchaço da face, lábios, boca ou língua
- pieira, dificuldades em respirar ou falta de ar
- erupção na pele
- altos com comichão ou urticária

Raramente, as reações do tipo retardado menos graves a Benlysta podem também ocorrer, geralmente 5 a 10 dias após uma injeção. Estas incluem sintomas como erupção na pele, sensação de mal-estar, cansaço, dores musculares, dores de cabeça ou inchaço da face.

Se manifestar estes sintomas, especialmente se manifestar uma associação de dois ou mais destes sintomas:

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro.**

Infecções

Benlysta pode levar a que seja mais provável que tenha infecções, incluindo infecção do trato urinário e das vias respiratórias. Estas são muito frequentes e podem afetar mais de 1 em 10 pessoas. Algumas infecções podem ser graves e podem, pouco frequentemente, causar a morte.

Se manifestar alguns destes sintomas de uma infecção:

- febre e/ou arrepios
- tosse, problemas de respiração
- diarreia, vômitos
- sensação de ardor ao urinar, urinar frequentemente
- sensação de pele quente, vermelha ou dolorosa ou feridas no corpo

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.**

Depressão e suicídio

Foram notificados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio durante o tratamento com Benlysta. A depressão pode afetar até 1 em 10 pessoas, os pensamentos suicidas e tentativas de suicídio podem afetar até 1 em 100 pessoas. Se se sentir deprimido, tiver pensamentos autodestrutivos ou outros pensamentos perturbadores, ou se tiver deprimido(a) e notar que se sente pior ou desenvolver novos sintomas:

→ **Contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.**

Risco aumentado de infecção do cérebro

Os medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário, tais como Benlysta, podem colocá-lo em maior risco de ter uma infecção do cérebro rara, mas grave e que podem colocar a vida em perigo, chamada de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (LMP).

Os sintomas de LMP incluem:

- perda de memória
- problemas em pensar
- dificuldade em falar ou em andar
- perda de visão.

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas ou problemas semelhantes que se tenham prolongado por vários dias.

Se já tinha estes sintomas antes de ter iniciado o tratamento com Benlysta:

→ Informe o seu médico imediatamente se notar qualquer alteração nestes sintomas.

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- infecções bacterianas (ver “*Infecções*” acima)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- temperatura alta ou febre
- reações no local de injeção, por exemplo: erupção na pele, vermelhidão, comichão ou inchaço da pele no local onde administrou (injetou) Benlysta
- erupção na pele irregular e com comichão (urticária), erupção na pele.
- contagem baixa de células sanguíneas brancas (pode ser observada nas análises sanguíneas)
- infecção no nariz, garganta ou estômago
- dor nas mãos ou pés
- enxaqueca
- sentir-se maledicido, diarreia.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Benlysta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Uma única seringa pré-cheia de Benlysta pode ser conservada a temperatura ambiente (até 25 °C) por um período máximo de 12 horas – desde que protegida da luz. Uma vez retirada do frigorífico, seringa **deve ser utilizada em 12 horas ou eliminada**.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Benlysta

A substância ativa é belimumab.

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 200 mg de belimumab.

Os outros componentes são cloridrato de arginina, histidina, monocloridrato de histidina, polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio, água para preparações injetáveis. Ver secção 2 para mais informação sobre o conteúdo de polissorbato 80 e de sódio.

Qual o aspeto de Benlysta e conteúdo da embalagem

Benlysta é fornecido numa seringa pré-cheia com cápsula de fecho da agulha de utilização única com 1 ml de solução incolor a ligeiramente amarelada.

Disponível em embalagens de 1 ou 4 seringas pré-cheias por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

Fabricante

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

Strada Provinciale Asolana, 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 Α.Ε.Β.Ε.
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 hf.
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Instruções passo a passo para utilização da seringa pré-cheia

Uma vez por semana: apenas para adultos

Ler estas secções primeiro

Siga estas instruções sobre como utilizar a seringa pré-cheia corretamente. O não cumprimento destas instruções pode afetar o funcionamento adequado da seringa pré-cheia. Terá também de receber formação sobre como utilizar a seringa pré-cheia.

Benlysta destina-se a ser administrado **por baixo da pele apenas** (*por via subcutânea*).

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o número de lote de Benlysta deve ser registado por si e pelo profissional de saúde. Recomenda-se que anote esta informação em caso de lhe ser pedido futuramente.

Conservação

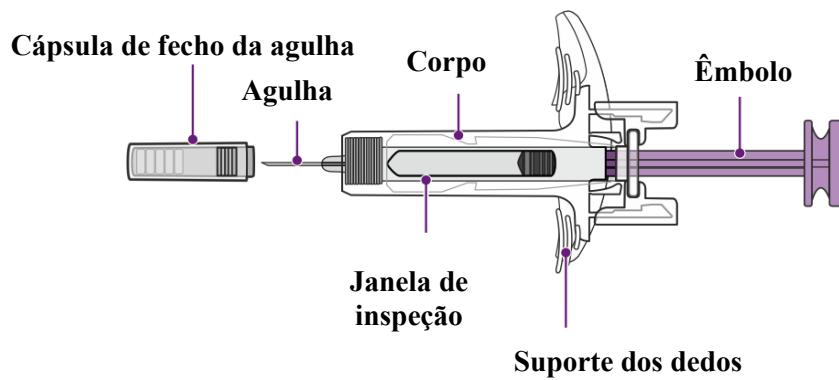
- Manter no frigorífico até 30 minutos antes da utilização.
- Manter na cartonagem para proteger da luz.
- Manter fora da vista e do alcance das crianças.
- Manter afastado do calor e da luz solar.
- **Não** congelar. Se a seringa pré-cheia tiver sido congelada, **não** a utilizar mesmo que tenha sido descongelada.
- **Não** utilizar e **não** voltar a colocar no frigorífico se tiver sido deixada à temperatura ambiente por mais de 12 horas.

Advertências

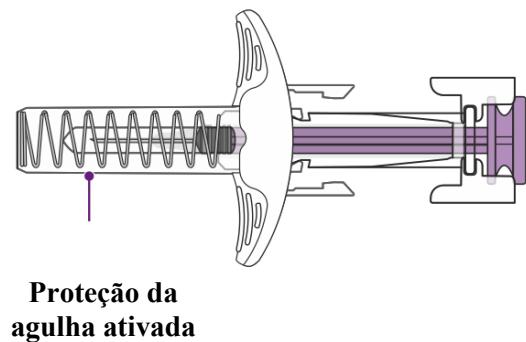
- A seringa pré-cheia só pode ser utilizada uma vez e depois deve ser eliminada.
- **Não** partilhar a sua seringa pré-cheia de Benlysta com outra pessoa.
- **Não** agitar.
- **Não** utilizar se tiver caído numa superfície dura.
- **Não** remover a cápsula de fecho da agulha até antes da injeção.

Componentes da seringa pré-cheia de Benlysta

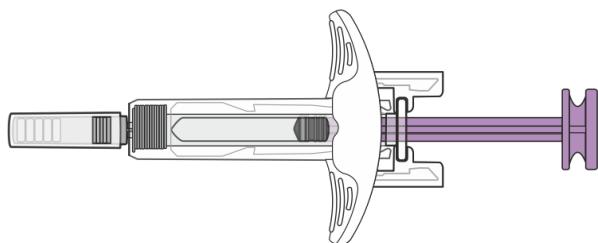
Antes da utilização



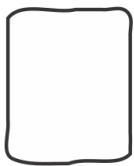
Após a utilização – a agulha é coberta pela proteção da agulha



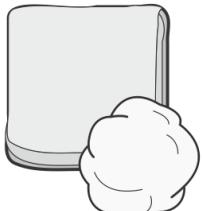
Elementos que precisa para a injeção



Seringa pré-cheia de Benlysta



Toalhete com álcool
(não incluído)



Compressa de gaze ou
bola de algodão
(não incluído)

1. Juntar e verificar todos os elementos

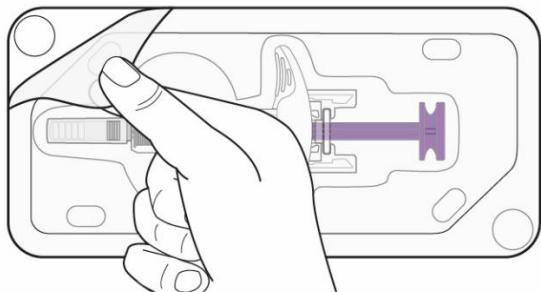
Junte os elementos

- Retire uma bandeja selada com a seringa pré-cheia do frigorífico.
- Coloque as restantes seringas pré-cheias de volta no frigorífico.
- Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e coloque os seguintes elementos ao seu alcance:
 - seringa pré-cheia de Benlysta
 - toalhete com álcool (*não incluído na embalagem*)
 - compressa de gaze ou bola de algodão (*não incluído na embalagem*)
 - recipiente com tampa ajustada para eliminação da seringa (*não incluído na embalagem*)
- **Não** realizar a injeção se não tiver todos os elementos listados.

Retire a seringa pré-cheia

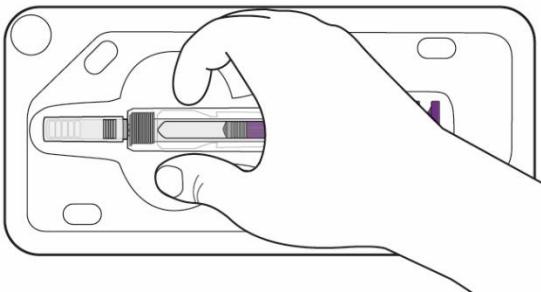
- Remova a película do canto da bandeja. (*Figura 1*)

Figura 1



- Segure no centro da seringa pré-cheia (perto da janela de inspeção), retire cuidadosamente a seringa pré-cheia da bandeja. (*Figura 2*)

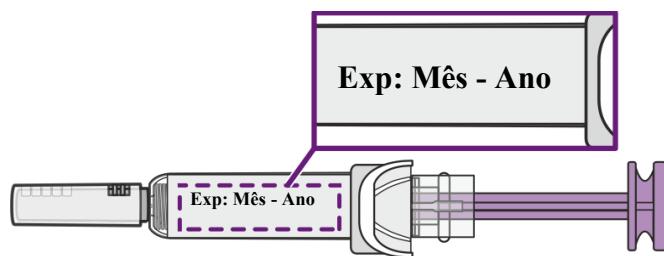
Figura 2



Verifique o prazo de validade

- Verifique o prazo de validade na seringa pré-cheia. (*Figura 3*)

Figura 3



- **Não** utilizar após o prazo de validade.

2. Preparar e inspecionar a seringa pré-cheia

Permitir que atinja a temperatura ambiente

- Deixe a seringa à temperatura ambiente durante 30 minutos. (*Figura 4*) Injetar Benlysta frio pode demorar mais tempo e pode ser desconfortável.

Figura 4

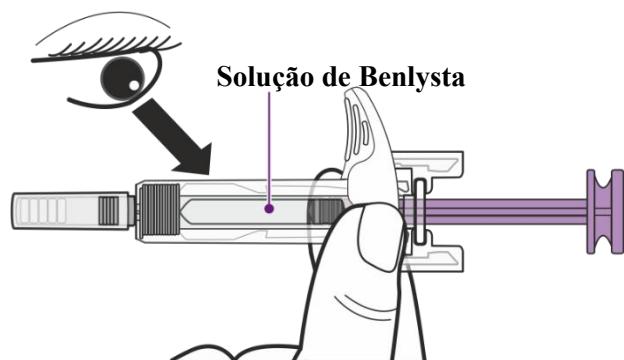


- **Não** aquecer a seringa de outra forma. Por exemplo, não aqueça num micro-ondas, com água quente ou à luz solar direta.
- **Não** remover a cápsula de fecho da agulha durante este passo.

Inspecionar a solução de Benlysta

- Olhe pela janela de inspeção para verificar se a solução de Benlysta é incolor a ligeiramente amarelada. (*Figura 5*)
- É normal observar uma ou mais bolhas de ar na solução.

Figura 5



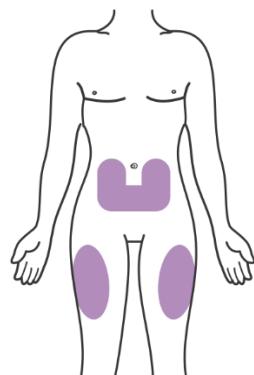
- **Não** utilizar se a solução estiver enevoada, com cor alterada ou com partículas.

3. Escolher e limpar um local de injeção

Escolha um local de injeção

- Escolha um local de injeção (abdómen ou coxa) como indicado na *Figura 6*.

Figura 6

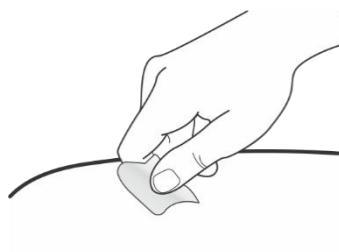


- Se necessitar de 2 injeções para completar a sua dose, deixe, pelo menos, 5 cm (2 polegadas) entre cada injeção se estiver a utilizar o mesmo local.
- **Não** injetar exatamente no mesmo local todas as vezes. Isto é para evitar que a pele fique endurecida.
- **Não** injetar em zonas que a pele está sensível, ferida, vermelha ou dura.
- **Não** injetar numa área de 5 cm do umbigo.

Limpe o local de injeção

- Lave as mãos.
- Limpe o local de injeção, limpando-o com um toalhete com álcool (*Figura 7*). Deixe a pele secar ao ar.

Figura 7



- **Não** tocar nesta área novamente antes de administrar a injeção.

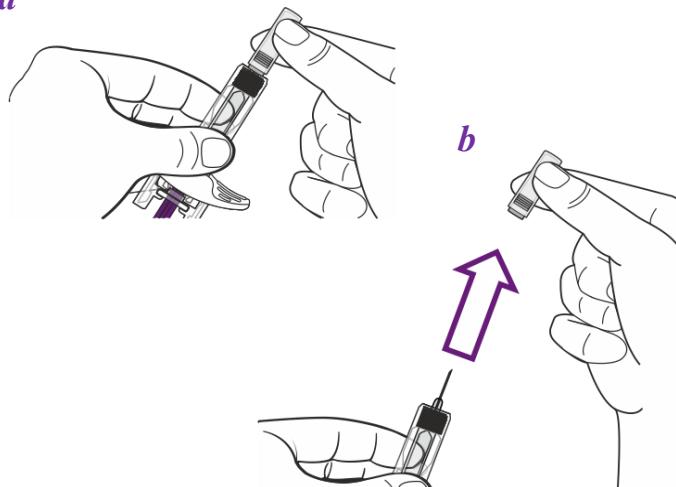
4. Preparar-se para a injeção

Remova a cápsula de fecho da agulha

- **Não** remova a cápsula de fecho da agulha até ao momento imediatamente antes da administração da injeção.
- Segure a seringa pré-cheia pelo corpo e com a agulha afastada de si. (*Figura 8a*)
- Remova a cápsula de fecho da agulha puxando-a. (*Figura 8b*)

Figura 8

a



- Pode ver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.
- **Não** deixar a agulha tocar em nenhuma superfície.
- **Não** expelir nenhuma bolha de ar da seringa.

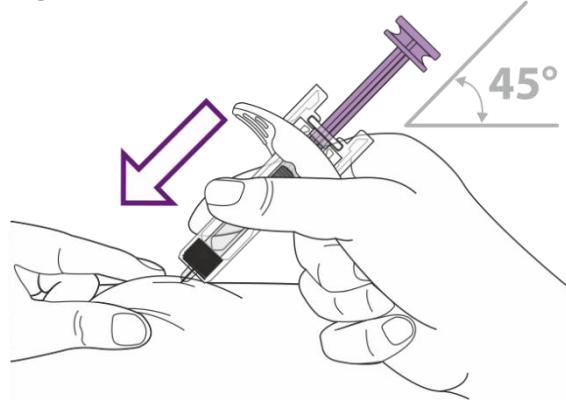
- **Não** colocar a cápsula de fecho da agulha de novo na seringa.

5. Administrar (injetar) Benlysta e inspecionar

Inserir a agulha

- Segure a seringa com uma mão.
- Utilize a mão livre para gentilmente apertar a pele à volta do local de injeção. (*Figura 9*)
- Inserir a agulha completamente na área da pele apertada num ligeiro ângulo de (45°), através um movimento de dardo.

Figura 9

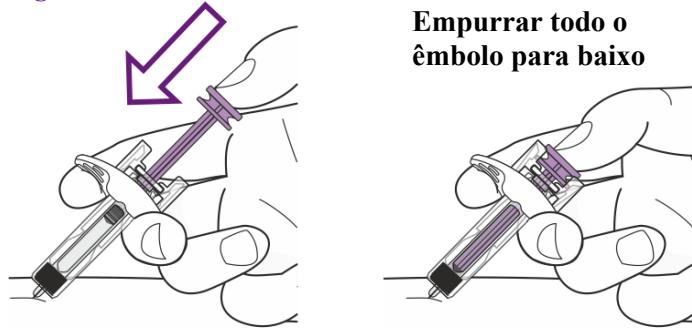


- Após a agulha estar completamente inserida, libertar a pele apertada.

Completar a injeção

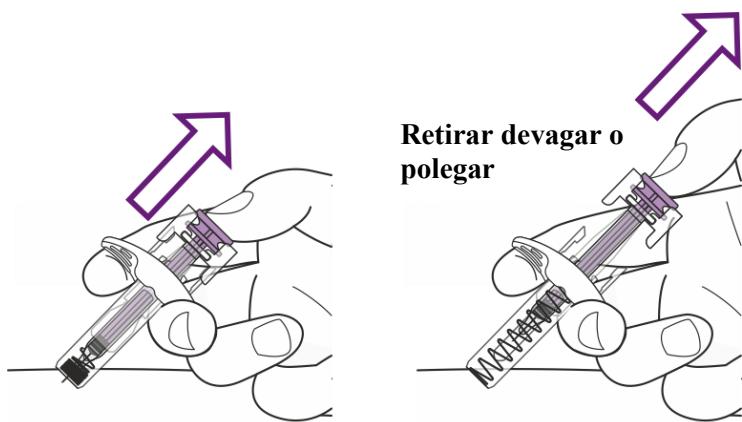
- Empurrar todo o êmbolo para baixo até toda a solução ser injetada. (*Figura 10*)

Figura 10



- Mantendo-se a segurar na seringa, retire devagar o polegar, permitindo que o êmbolo suba (*Figura 11*).
- A agulha vai automaticamente entrar na proteção da agulha.

Figura 11



Inspeccionar o local de injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local de injeção.

- Se necessário, pressione a bola de algodão ou a compressa de gaze no local de injeção.
- **Não** esfregue o local de injeção.

6. Eliminar a seringa usada

Eliminar a seringa usada

- Eliminar a seringa usada e a cápsula de fecho da agulha num recipiente com uma tampa ajustada.
- Pergunte ao médico ou farmacêutico instruções de como eliminar adequadamente a seringa usada ou o recipiente com as seringas usadas
- **Não** reciclar ou deitar fora a seringa usada, ou os recipientes com as seringas usadas, no lixo doméstico.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão belimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Benlysta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta
3. Como utilizar Benlysta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Benlysta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Benlysta e para que é utilizado

Benlysta sob a forma de perfusão é um medicamento utilizado para o tratamento do lúpus (lúpus eritematoso sistémico, LES) em adultos e crianças (com 5 anos ou mais) cuja doença esteja ainda altamente ativa apesar do tratamento padrão. Benlysta é também utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento de adultos (com 18 anos ou mais) com nefrite lúpica ativa (inflamação renal relacionada com o lúpus).

O lúpus é uma doença na qual o sistema imunitário (o sistema que combate infecções) ataca as suas próprias células e tecidos, provocando inflamação e danos nos órgãos. Pode afetar qualquer órgão do corpo e pensa-se que envolve um tipo de células brancas sanguíneas chamado *células B*.

Benlysta contém **belimumab** (*um anticorpo monoclonal*). Diminui o número de células B no seu sangue bloqueando a ação do BLyS, uma proteína que ajuda as células B a viverem mais tempo e que se encontra em níveis aumentados nas pessoas com lúpus.

Ser-lhe-á administrado Benlysta bem como o seu tratamento habitual para o lúpus.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta

Não administrar Benlysta

- se tem **alergia** ao belimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
→ Consulte o seu médico para saber se isto se pode aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de Benlysta lhe ser administrado:

- se tiver uma **infeção** atual ou crónica (permanente) ou se tiver infeções repetidamente (ver secção 4). O seu médico irá decidir se lhe pode ser dado Benlysta
- se estiver a **planejar ser vacinado ou tiver sido vacinado** nos últimos 30 dias. Algumas vacinas não devem ser administradas imediatamente antes ou durante o tratamento com Benlysta
- se o seu lúpus **afetar o seu sistema nervoso**
- se é **VIH positivo(a)** ou tem **baixos níveis de imunoglobulinas**
- se tem ou tiver tido **hepatite B ou C**
- se tiver tido um **transplante de órgãos** ou um **transplante de medula óssea ou de células estaminais**
- se tiver tido **cancro**.
- se alguma vez desenvolveu uma **erupção grave na pele ou exfoliação da pele, bolhas e/ou feridas na boca** após a utilização de Benlysta.

→ **Informe o seu médico** se alguma destas condições se aplicar a si.

Depressão e suicídio

Foram notificados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio, incluindo suicídio, durante o tratamento com Benlysta. Informe o seu médico se tem história destas condições. Se manifestar agravamento ou novos sintomas em qualquer momento:

→ **Contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.**

Se se sentir deprimido ou se tiver pensamentos autodestrutivos ou sobre cometer suicídio, pode considerar útil informar um familiar ou um amigo próximo e pedir-lhes que leiam este folheto. Pode pedir-lhes para lhe dizerem se estão preocupados sobre alguma alteração na sua disposição ou comportamento.

Reações graves na pele

Foram notificadas em associação com tratamento com Benlysta a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica.

→ **Pare de utilizar Benlysta e procure imediatamente cuidados médicos se observar qualquer um dos sintomas descritos na secção 4.**

Tenha atenção para sintomas importantes

Os indivíduos a tomar medicamentos que afetem o seu sistema imunitário podem ter um risco maior para infeções, incluindo uma rara, mas grave, infeção do cérebro chamada de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (LMP)

→ **Leia a informação “Risco aumentado de infeção do cérebro” na secção 4 deste folheto.**

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o número de lote de Benlysta deve ser registado por si e pelo profissional de saúde. Recomenda-se que anote esta informação em caso de lhe ser pedido futuramente.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a ser administrado em:

- crianças com idade inferior a 5 anos com LES
- crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos) com nefrite lúpica ativa.

Outros medicamentos e Benlysta

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico se estiver a ser tratado com medicamentos que afetem o seu sistema imunitário, incluindo qualquer medicamento que afete as suas células B (para tratar o cancro ou doenças inflamatórias).

Utilizar estes medicamentos em associação com Benlysta pode tornar o seu sistema imunitário menos efetivo. Isto pode aumentar o seu risco de sofrer uma infecção grave.

Gravidez e aleitamento

Contraceção para mulheres que podem ficar grávidas

- **Utilize um método contraceptivo efetivo** enquanto estiver a ser tratada com Benlysta e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

Gravidez

Benlysta não é normalmente recomendado se estiver grávida.

- **Informe o seu médico se está grávida**, se pensa estar grávida, ou planeia engravidar. O seu médico irá decidir se Benlysta lhe pode ser administrado.
- **Se engravidar enquanto estiver a ser tratada com Benlysta** informe o seu médico.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar. É provável que Benlysta possa passar para o leite materno. O seu médico irá discutir consigo sobre se deve parar o tratamento com Benlysta enquanto estiver a amamentar ou se deve parar de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Benlysta pode ter efeitos indesejáveis que podem diminuir a sua capacidade de conduzir ou operar máquinas.

Benlysta contém polissorbato 80

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão: Este medicamento contém 0,6 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis.

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão: Este medicamento contém 2,0 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho têm quaisquer alergias conhecidas.

Benlysta contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, antes de Benlysta ser administrado a si ou à sua criança, é misturado com uma solução que contém sódio. Fale com o seu médico se estiver ou se a sua criança estiverem a fazer uma dieta com pouco sal.

3. Como utilizar Benlysta

Um enfermeiro ou um médico irão administrar-lhe Benlysta sob a forma de um líquido gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) ao longo de uma hora.

Adultos e crianças (idade igual e superior a 5 anos)

O seu médico irá decidir quanto à dose correta dependendo do seu peso corporal. A dose recomendada é 10 mg por cada quilograma (kg) do seu peso corporal.

Normalmente, é-lhe administrado Benlysta no primeiro dia de tratamento e depois novamente 14 e 28 dias mais tarde. Após isso, Benlysta é normalmente administrado uma vez a cada 4 semanas.

Medicamentos administrados antes de uma perfusão

O seu médico poderá decidir dar-lhe medicamentos que podem ajudar a diminuir qualquer reação à perfusão (administração gota a gota) antes de lhe ser administrado Benlysta. Estes medicamentos podem incluir um tipo de medicamentos chamados anti-histamínicos e um medicamento para evitar a subida da sua temperatura. Irá ser acompanhado atentamente e se, de facto, tiver quaisquer reações estas serão tratadas.

Se parar o tratamento com Benlysta

O seu médico irá decidir se necessita que lhe seja interrompido o tratamento com Benlysta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Benlysta e procure imediatamente cuidados médicos se observar qualquer um dos seguintes sintomas de uma reação grave na pele:

- manchas avermelhadas no tronco, as manchas são máculas semelhantes a alvos ou circulares, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, feridas na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções graves na pele podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica). Estes efeitos indesejáveis foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Reações alérgicas – procure ajuda médica imediatamente

Benlysta pode causar uma reação à perfusão ou uma reação alérgica (*hipersensibilidade*).

Estas são efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas). Podem ocasionalmente ser graves (pouco frequente, afetando até 1 em 100 pessoas) e podem colocar a vida em risco. Estas reações graves são mais prováveis de ocorrer no dia do primeiro ou do segundo tratamento com Benlysta, mas podem ser do tipo retardado e podem ocorrer vários dias depois.

Se manifestar algum dos seguintes sintomas de uma reação alérgica ou de perfusão, **informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente ou dirija-se à urgência médica do hospital mais próximo:**

- inchaço da face, lábios, boca ou língua
- pieira, dificuldades em respirar ou falta de ar
- erupção na pele
- altos com comichão ou urticária

Raramente, as reações do tipo retardado menos graves a Benlysta podem também ocorrer, geralmente 5 a 10 dias após uma perfusão. Estas incluem sintomas como erupção na pele, sensação de mal-estar, cansaço, dores musculares, dores de cabeça ou inchaço da face.

Se manifestar estes sintomas, especialmente se manifestar uma associação de dois ou mais destes sintomas:

→ **Informe o seu médico ou enfermeiro.**

Infecções

Benlysta pode levar a que seja mais provável que tenha infecções, incluindo infecção do trato urinário e das vias respiratórias, crianças mais pequenas podem estar em risco aumentado. Estas são muito frequentes e podem afetar mais de 1 em 10 pessoas. Algumas infecções podem ser graves e podem, pouco frequentemente, causar a morte.

Se manifestar alguns destes sintomas de uma infecção:

- febre e/ou arrepios
- tosse, problemas de respiração

- diarreia, vômitos
 - sensação de ardor ao urinar, urinar frequentemente
 - sensação de pele quente, vermelha ou dolorosa ou feridas no corpo
- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.**

Depressão e suicídio

Foram notificados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio durante o tratamento com Benlysta. A depressão pode afetar até 1 em 10 pessoas, os pensamentos suicidas e tentativas de suicídio podem afetar até 1 em 100 pessoas. Se se sentir deprimido, tiver pensamentos autodestrutivos ou outros pensamentos perturbadores, ou se tiver deprimido(a) e notar que se sente pior ou desenvolver novos sintomas:

→ **Contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.**

Risco aumentado de infecção do cérebro

Os medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário, tais como Benlysta, podem colocá-lo em maior risco de ter uma infecção do cérebro rara, mas grave e que podem colocar a vida em perigo, chamada de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (LMP).

Os sintomas de LMP incluem:

- perda de memória
- problemas em pensar
- dificuldade em falar ou em andar
- perda de visão.

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes sintomas ou problemas semelhantes que se tenham prolongado por vários dias.

Se já tinha estes sintomas antes de ter iniciado o tratamento com Benlysta:

→ **Informe o seu médico imediatamente** se notar qualquer alteração nestes sintomas.

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- infecções bacterianas (ver “*Infecções*” acima).

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem **afetar até 1 em 10** pessoas:

- temperatura alta ou febre
- erupção na pele irregular e com comichão (urticária), erupção na pele.
- contagem baixa de células sanguíneas brancas (pode ser observada nas análises sanguíneas)
- infecção no nariz, garganta ou estômago
- dor nas mãos ou pés
- enxaqueca
- sentir-se maldisposto, diarreia.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Benlysta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Benlysta

- A substância ativa é belimumab.
Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 120 mg de belimumab.
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de belimumab.
Após reconstituição, a solução contém 80 mg de belimumab por ml.
- Os outros componentes são ácido cítrico mono-hidratado (E 330), citrato de sódio (E 331), sacarose e polissorbato 80 (E 433). Ver secção 2 para mais informação sobre o conteúdo de polissorbato 80 e de sódio.

Qual o aspeto de Benlysta e conteúdo da embalagem

Benlysta é fornecido como um pó branco a esbranquiçado para solução para perfusão, num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha siliconizada e um selo de alumínio de abertura fácil.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

Fabricante

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.

Strada Provinciale Asolana No. 90

I-43056 San Polo di Torrile

Parma

Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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 Α.Ε.Β.Ε.
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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

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

Polksa

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa> .

A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde:

Instruções para utilização e manipulação - reconstituição, diluição e administração

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

1) Como reconstituir Benlysta

A reconstituição e diluição necessitam de ser executadas sob condições assépticas.

Aguardar 10 a 15 minutos para que o frasco para injetáveis aqueça até à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

Recomenda-se a utilização de uma agulha de 21-25 gauge para furar a rolha do frasco para injetáveis na reconstituição e diluição.

AVISO: Os frascos para injetáveis de 5 ml e 20 ml são reconstituídos com volumes diferentes de solvente, ver abaixo:

Frasco para injetáveis de 120 mg

O frasco para injetáveis de uso único de 120 mg de Benlysta é reconstituído com 1,5 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

Frasco para injetáveis de 400 mg

O frasco para injetáveis de uso único de 400 mg de Benlysta é reconstituído com 4,8 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

Quantidade de Benlysta	Tamanho do frasco para injetáveis	Volume de solvente	Concentração final
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

O fluxo de água para preparação injetável tem de ser dirigido para a face lateral do frasco para injetáveis de forma a minimizar a formação de espuma. Rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos. Deixar o frasco para injetáveis em repouso à temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante a reconstituição, rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos a cada 5 minutos até que o pó esteja dissolvido. Não agitar. A reconstituição normalmente está completa em 10 a 15 minutos após a adição da água, mas pode demorar até 30 minutos. Proteja a solução reconstituída da luz solar.

Se for utilizado um aparelho de reconstituição mecânico para reconstituir Benlysta, não pode exceder as 500 rpm e o frasco para injetáveis não pode ser agitado durante mais do que 30 minutos.

2) Antes de diluir Benlysta

Quando a reconstituição estiver completa, a solução deve apresentar-se opalescente e incolor a amarelo pálido e sem partículas. Contudo, são expectáveis e aceitáveis pequenas bolhas de ar.

Frasco para injetáveis de 120 mg

Após a reconstituição, um volume de 1,5 ml (correspondente a 120 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis de 5 ml.

Frasco para injetáveis de 400 mg

Após a reconstituição, um volume de 5 ml (correspondente a 400 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis de 20 ml.

3) Como diluir a solução para perfusão

O medicamento reconstituído é diluído para 250 ml com uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer. Nos doentes cujo peso corporal é igual ou inferior a 40 kg, podem ser considerados os sacos de perfusão com 100 ml destes solventes desde que a concentração de belimumab resultante no saco de perfusão não exceda 4 mg/ml.

Não devem ser utilizadas soluções intravenosas de glucose a 5% porque são incompatíveis com Benlysta.

A partir de um saco de perfusão ou frasco de 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer retirar e eliminar um volume igual ao volume de solução de Benlysta reconstituída necessário para a dose do doente. Seguidamente, adicionar o volume necessário da solução reconstituída de Benlysta ao saco ou frasco de perfusão. Inverter suavemente o saco ou frasco para homogeneizar a solução. Toda a solução não utilizada nos frascos para injetáveis deve ser eliminada.

Inspecionar visualmente a solução de Benlysta para a presença de partículas e descoloração antes da administração. Eliminar a solução se forem observadas partículas ou descoloração.

Se não for utilizada imediatamente, a solução reconstituída tem de ser protegida da luz solar direta e armazenada de forma refrigerada a 2°C-8°C. As soluções diluídas em solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou Lactato de Ringer podem ser armazenadas a 2°C-8°C ou a temperatura ambiente (15°C a 25°C).

O tempo total a partir da reconstituição de Benlysta até ao final da perfusão não pode exceder 8 horas.

4) Como administrar a solução diluída

Benlysta é perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não pode ser perfundido concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros fármacos.

Não foram observadas incompatibilidades entre Benlysta e sacos de cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefina.