



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta®
belimumabe

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa.

Benlysta® é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola com 120 mg ou 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 5 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola de 120 mg contém:

belimumabe.....120 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco ampola de 400 mg contém:

belimumabe.....400 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

***Excipientes:** ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio di-hidratado, sacarose, polissorbato 80.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Benlysta® é indicado como terapia adjuvante em pacientes a partir de 5 anos de idade com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores.

Benlysta® é indicado em pacientes a partir de 5 anos de idade com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão (ver a seção 2. Resultados de Eficácia).

A eficácia de **Benlysta®** não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infusão intravenosa em pacientes adultos

LES

A eficácia de belimumabe foi avaliada em um estudo clínico de fase II (Estudo 1) e dois estudos clínicos de fase III.

Estudo 1: Benlysta® 1mg/kg, 4mg/kg, 10 mg/kg

Este estudo incluiu 449 pacientes e avaliou doses de 1, 4 e 10mg/kg de **Benlysta®** mais o tratamento padrão comparado com placebo mais o tratamento padrão ao longo de 52 semanas em pacientes com LES. Como desfecho primário, os pacientes tinham que ter uma pontuação SELENA-SLEDAI maior do que 4 no início do estudo e um histórico de autoanticorpos (anticorpos antinucleares (ANA) e/ou anti-dsDNA), embora 28% da população apresentasse autoanticorpos negativos no início do estudo. Os desfechos coprimários foram a variação percentual na pontuação SELENA-SLEDAI na semana 24 e tempo para o primeiro *flare* ao longo de 52 semanas. Não houve diferenças significativas entre qualquer um dos grupos de **Benlysta®** e o grupo placebo. A análise exploratória deste estudo identificou um grupo de pacientes (72%) que eram autoanticorpos positivos no início do estudo, e em quem **Benlysta®** aparentou oferecer benefício. Os resultados desse estudo levaram o desenho dos estudos 2 e 3 e, com uma melhor seleção da população alvo e indicação de que é limitado a pacientes com autoanticorpos positivos para LES.

Estudo 2 e Estudo 3

Dois estudos de fase III (Estudo 2 e Estudo 3) randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em 1.684 pacientes com diagnóstico clínico de LES, de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. Os pacientes elegíveis tinham LES ativo, definido como pontuação de SELENA-SLEDAI maior do que ou igual a 6 e resultados positivos de testes de anticorpo antinuclear (ANA ou anti-dsDNA) (título de ANA maior do que ou igual a 1:80 e/ou anti-dsDNA positivo [maior do que ou igual a 30 unidades/mL]) à triagem. Os pacientes estavam em regime estável de tratamento de LES (tratamento padrão) que consistia em qualquer dos seguintes medicamentos (usados isoladamente ou combinados): corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores. Os pacientes eram excluídos do estudo caso já tivessem tido lúpus grave ativo do sistema nervoso central ou nefrite lúpica ativa grave ou já tivessem recebido tratamento com qualquer terapia direcionada para células B, caso já tivessem recebido outro agente biológico experimental no ano anterior ou caso tivessem resposta positiva no teste de anticorpo anti-HIV, antígeno de superfície da hepatite B ou anticorpo da hepatite C. Os dois estudos foram semelhantes quanto ao desenho, com exceção de que o Estudo 2 durou 76 semanas e o Estudo 3 durou 52 semanas. Ambos tiveram desfechos primários na semana 52.

O Estudo 2 (HGS1006-C1056) foi realizado principalmente na América do Norte e na Europa Ocidental. A distribuição racial foi de 70% brancos/caucasianos, 14% negros/afroamericanos, 13% nativos do Alasca ou índios americanos e 3% asiáticos. O histórico de medicamentos incluiu corticosteroides (76%), imunossupressores (56%) e antimaláricos (63%).

O Estudo 3 (HGS1006-C1057) foi realizado na América do Sul, no Leste Europeu, na Ásia e na Austrália. A distribuição racial foi de 38% asiáticos, 26% caucasóides, 32% nativos do Alasca ou índios americanos e 4% negros/afroamericanos. O histórico de medicamentos incluiu corticosteroides (96%), imunossupressores (42%) e antimaláricos (67%).

A mediana de idade dos pacientes nos dois estudos foi de 37 anos (faixa: 18 a 73 anos) e a maioria (94%) eram do sexo feminino. À triagem, os pacientes foram estratificados por gravidade da doença com base na pontuação SELENA-SLEDAI (menor do que ou igual a 9 vs. maior do que ou igual a 10), nível de proteinúria (menor do que 2 g por 24 h vs. maior do que ou igual a 2 g por 24 h) e raça, e a seguir foram randomicamente designados para receber belimumabe 1 mg/kg,

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

belimumabe 10 mg/kg ou placebo, mantendo o tratamento padrão. Os pacientes receberam a medicação por via intravenosa em um período de uma hora, nos dias 0, 14, 28 e, a seguir, a cada 28 dias por 48 ou 72 semanas.

O desfecho de eficácia primária foi composto (Índice de Respondedores com LES) e definiu resposta como atingir cada um dos seguintes critérios na semana 52, em comparação com o início do estudo:

- redução maior do que ou igual a 4 pontos na pontuação SELENA-SLEDAI; e
- nenhuma pontuação de domínio de órgão A do British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) ou duas novas pontuações de domínio de órgão B do BILAG; e
- nenhum agravamento (aumento menor do que 0,30 pontos) na pontuação de Avaliação Global do Médico (PGA, Physician's Global Assessment).

O Índice de Respondedores com LES (SLE Responder Index) utiliza a pontuação SELENA-SLEDAI como medida objetiva de redução da atividade geral da doença, o índice BILAG para garantir que não há agravamento significativo em nenhum sistema de órgão específico e a PGA para assegurar que as melhoras da atividade da doença não sejam obtidas à custa da condição geral do paciente.

O belimumabe produziu melhoras significativas no Índice de Respondedores com LES (SLE Responder Index), assim como no componente individual da pontuação SELENA-SLEDAI, em ambos os estudos (ver Tabela 1).

Tabela 1: Taxa de resposta na semana 52

Resposta	Estudo 2		Estudo 3		Estudos 2 e 3 agrupados	
	Placebo (n = 275)	belimumabe 10 mg/kg (n = 273)	Placebo (n = 287)	belimumabe 10 mg/kg (n = 290)	Placebo (n = 562)	belimumabe 10 mg/kg (n = 563)
Índice de Respondedores com LES	33,8%	43,2% (P = 0,021)	43,6%	57,6% (P = 0,0006)	38,8%	50,6% (P < 0,0001)
Componentes do Índice de Respondedores com LES						
Percentual de pacientes com redução de SELENA-SLEDAI ≥4	35,6%	46,9% (P = 0,006)	46,0%	58,3% (P = 0,0024)	40,9%	52,8% (P < 0,0001)
Percentual de pacientes sem agravamento pelo índice BILAG	65,1%	69,2% (P = 0,32)	73,2%	81,4% (P = 0,018)	69,2%	75,5% (P = 0,019)
Percentual de pacientes sem agravamento pelo índice PGA	62,9%	69,2% (P = 0,13)	69,3%	79,7% (P = 0,0048)	66,2%	74,6% (P = 0,0017)

Em uma análise agrupada de dois estudos, a proporção de pacientes que recebiam mais do que 7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente) no início do estudo, e cuja dose média de corticosteroide foi reduzida em pelo menos 25% com relação ao início do estudo para uma dose equivalente a menor do que ou igual a 7,5 mg/dia de prednisona durante a semana 40 a 52, foi de 17,9% no grupo que recebia belimumabe e 12,3% no que recebia placebo (P = 0,0451).

Os *flares* (exacerbações) do LES foram definidos pelo Índice de *flares* de LES SELENA-SLEDAI Modificado (Modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index), no qual a modificação exclui *flares* graves desencadeados apenas pelo aumento da pontuação SELENA-SLEDAI maior do que 12. A mediana do tempo até o primeiro *flare* foi maior no grupo combinado que recebia belimumabe, em comparação com o grupo placebo (razão de risco = 0,84; P = 0,012). O risco de *flares* graves também foi reduzido em 36% durante as 52 semanas de observação no grupo que recebia belimumabe em comparação com o grupo placebo (razão de risco = 0,64; P = 0,0011).

Na semana 76 no Estudo 2 a taxa de resposta SRI com Benlysta® 10 mg/kg não foi significativamente diferente do placebo (39% e 32%, respectivamente).

A análise univariada e multivariada do desfecho primário demonstrou que o maior benefício foi observado em pacientes com maior atividade da doença no início do estudo, incluindo pacientes com pontuação SELENA-SLEDAI maior do que ou igual a 10, ou pacientes necessitando de esteroides para controlar sua doença ou pacientes com baixos níveis de complemento.

Uma análise *post-hoc* identificou um subgrupo de alta resposta assim como aqueles pacientes com baixo complemento e anti-dsDNA positivo basal, ver Tabela 2 para obter resultados deste exemplo de um grupo com maior atividade da doença. Destes pacientes, 64,5% tinham pontuação SELENA-SLEDAI basal maior do que ou igual a 10.

Tabela 2: Pacientes com baixo complemento e anti-dsDNA positivo basal

Subgrupo	Anti-dsDNA positivo e baixo complemento	
	Placebo (n=287)	belimumabe 10 mg/kg (n=305)
Dados combinados BLISS-76 e BLISS-52		
Taxa de resposta <i>systemic lupus erythematosus responder index</i> (SRI) na semana 52 (%)	31,7	51,5 (P<0,0001)
Diferença de tratamento observada vs placebo (%)		19,8
Taxa de resposta SRI (excluindo complemento e alterações anti-dsDNA) na semana 52 (%)	28,9	46,2 (P<0,0001)
Diferença de tratamento observada vs placebo (%)		17,3
<i>Flares</i> graves acima de 52 semanas:		
Pacientes apresentando <i>flare</i> grave (%)	29,6	19,0
Diferença de tratamento observada vs placebo (%)		10,6
Tempo para <i>flare</i> grave [razão de risco (95% CI)]		0,61 (0,44, 0,85) (P=0,0038)
Redução de prednisona de 25% basal para ≤7,5 mg/dia durante as semanas 40 a 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (P=0,1519)
Diferença de tratamento observada vs placebo (%)		6,3
Melhoria na pontuação FACIT-fatiga basal na semana 52 (média):	1,99	4,21 (P=0,0039)
Diferença de tratamento observada vs placebo (%)		2,21
Estudo BLISS-76 apenas	Placebo (n=131)	belimumabe 10 mg/kg (n=134)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Taxa de resposta SRI na semana 76 (%):	27,5	39,6 (P=0,0160)
Diferença de tratamento observada vs placebo (%)		12,1

* Entre os pacientes com a dose basal de prednisona maior do que 7,5 mg/dia

Existem muito poucos pacientes do sexo masculino ou com mais de 65 anos inscritos nos estudos clínicos controlados para que se tirem conclusões significativas sobre os efeitos de sexo ou idade sobre os resultados clínicos.

A eficácia e segurança de **Benlysta**® em combinação com um único ciclo de rituximabe foi estudado num estudo de Fase III, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, de 104 semanas que incluiu 292 pacientes (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 imunossuppressores e com corticosteroides numa dose equivalente de prednisona ≤ 5 mg/dia na Semana 52. Isto foi alcançado em 19,4% (n=28/144) dos pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com rituximabe e em 16,7% (n=12/72) dos pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com placebo (odds ratio 1,27; IC95%: 0,60, 2,71; p=0,5342). Foi observado uma frequência maior de eventos adversos (91,7% vs. 87,5%), eventos adversos graves (22,2% vs. 13,9%) e infeções graves (9,0% vs. 2,8%) em pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com rituximabe quando comparados com **Benlysta** em combinação com placebo.

Nefrite lúpica

A eficácia e a segurança da dose de 10 mg/kg de belimumabe administrada de forma intravenosa no decorrer de 1 hora nos dias 0, 14, 28 e após isso, a cada 28 dias foi avaliada em um estudo de Fase III randomizado (1:1), duplo-cego, controlado com placebo (BEL114054) com duração de 104 semanas que incluiu 448 pacientes com nefrite lúpica ativa. Os pacientes tinham um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação ACR, biópsia comprovando a nefrite lúpica de Classe III, IV, e/ou V e com doença renal ativa no momento da seleção e recebendo a terapia padrão. A terapia padrão incluiu corticosteroides com ou [1] micofenolato de mofetila para indução e manutenção (n = 329), ou [2] ciclofosfamida para indução seguida de azatioprina para manutenção (n = 119). Em cada um dos grupos de terapia padrão [1] e [2], 50% dos pacientes estavam no grupo de placebo e 50% no grupo de belimumabe. Esse estudo foi realizado na Ásia, América do Norte, América do Sul e Europa. A idade média dos pacientes era de 31 anos (faixa etária 18 a 77 anos); a maioria (88%) dos pacientes era do sexo feminino.

O desfecho primário de eficácia foi a Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR) na semana 104, definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 dos seguintes parâmetros: proporção de proteína urinária: creatinina (uPCR) $\leq 0,7$ e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou nenhuma redução na TFGe de $> 20\%$ do valor pré-*flare*.

Os principais desfechos secundários incluíam:

- A Resposta Renal Completa (CRR), definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 e dos seguintes parâmetros: uPCR $< 0,5$ e eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m² ou nenhuma diminuição do valor pré-*flare* do eGFR $> 10\%$.
- PERR na Semana 52.
- Tempo até um evento renal relacionado ou óbito (evento renal relacionado é definido como um primeiro evento de doença renal de estágio terminal, duplicação da creatinina sérica, piora renal [definida como aumento da proteinúria, e/ou comprometimento da função renal], ou recebimento de terapia proibida relacionada à doença renal).

Para os desfechos de PERR e CRR, o tratamento com esteroides deveria ser reduzido para ≤ 10 mg/dia a partir da semana 24 para ser considerado como respondedor. Para esses desfechos, pacientes que abandonaram o tratamento ou o estudo precocemente ou que receberam medicamentos proibidos foram considerados não respondedores.

A proporção de pacientes que alcançaram a PERR na semana 104 foi significativamente maior nos pacientes que receberam belimumabe em comparação ao grupo placebo. Os principais desfechos secundários também mostraram uma melhoria significativa com belimumabe em comparação ao grupo placebo (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados de Eficácia em pacientes adultos com nefrite lúpica

Desfecho de eficácia	Placebo N=223	belimumabe 10 mg/kg N=223	Diferença observada vs placebo	Odds/Hazard ratio vs placebo (95% IC)	Valor P
PERR na semana 104 ¹ Respondedores	32.3%	43.0%	10.8%	OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
Componentes PERR					
Proteína urinária: creatinina ≤ 0.7	33.6%	44.4%	10.8%	OR 1.54 (1.04, 2.29)	0.0320
TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de $> 20\%$ do valor pré- <i>flare</i> .	50.2%	57.4%	7.2%	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
Nenhuma falha no tratamento ³	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
CRR na semana 104 ¹ Respondedores	19.7%	30.0%	10.3%	OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
Componentes CRR					
Proteína urinária: creatinina < 0.5	28.7%	39.5%	10.8%	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de $> 10\%$ do valor pré- <i>flare</i>	39.9%	46.6%	6.7%	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
Nenhuma falha no tratamento ³	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
PERR na semana 52 ¹ Respondedores	35.4%	46.6%	11.2%	OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
Tempo até um evento renal relacionado ou óbito ¹ Porcentagem de pacientes com evento ² Tempo até um evento [Hazard ratio (95% IC)]	28.3%	15.7%	-	0.51 (0.34, 0.77)	0.0014
¹ PERR na semana 104 foi a análise primária de eficácia; CRR na semana 104, PERR na semana 52 e tempo até um evento renal relacionado ou óbito foram incluídos na hierarquia de teste pré-especificada.					

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

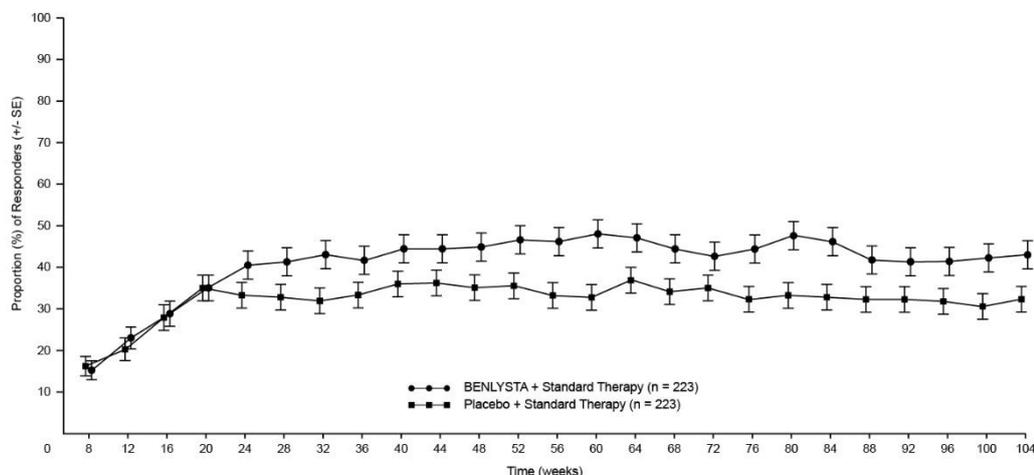
Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Desfecho de eficácia	Placebo N=223	belimumabe 10 mg/kg N=223	Diferença observada vs placebo	Odds/Hazard ratio vs placebo (95% IC)	Valor P
² Ao excluir mortes da análise (1 para belimumabe; 2 para placebo), a porcentagem de pacientes com um evento renal foi de 15,2% para o belimumabe em comparação com 27,4% para o placebo (HR = 0.51; 95% IC: 0.34, 0.78). ³ Falha no tratamento: paciente que tomou medicação proibida pelo protocolo.					

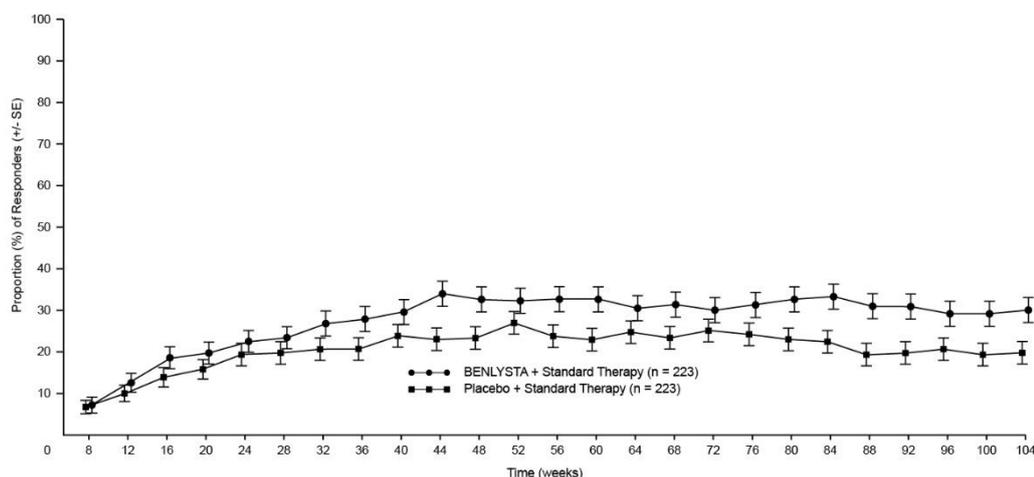
Uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiu o endpoint de PERR a partir da Semana 24 em comparação ao placebo, e essa diferença de tratamento manteve-se até a Semana 104. A partir da Semana 12, uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiram o desfecho de CRR em comparação ao placebo e a diferença numérica manteve-se até a semana 104 (Figura 1).

Figura 1. Taxa de resposta por visita de adultos com nefrite lúpica

Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR)



Resposta Renal Completa (CRR)



Infusão intravenosa em pacientes pediátricos com LES

A segurança e eficácia de belimumabe foram avaliadas em um estudo de Fase II (BEL114055) randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, de 52 semanas em 93 pacientes pediátricos com diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do American College of Rheumatology. Os pacientes apresentavam atividade do LES, definida como pontuação SLENA-SLEDAI maior ou igual a 6 e autoanticorpos positivos na triagem, conforme definido nos ensaios com adultos. Os pacientes estavam em um regime estável de tratamento do LES (padrão de atendimento) e tinham critérios de inclusão e exclusão semelhantes aos dos estudos com adultos. Este estudo foi realizado nos EUA, América do Sul, Europa e Ásia. A idade média dos pacientes foi de 15 anos (faixa de 6 a 17 anos). A maioria dos pacientes (94,6%) era do sexo feminino.

A eficácia primária foi o *SLE Responder Index* (SRI) na semana 52, conforme descrito nos ensaios intravenosos em adultos. Houve uma proporção maior de pacientes pediátricos que obtiveram uma resposta SRI nos que receberam belimumabe em comparação com placebo. A resposta para os componentes individuais foi consistente no ponto final com a do SRI (Tabela 4).

Tabela 4: Taxa de resposta pediátrica na semana 52

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Resposta ¹	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)
<i>SLE Responder Index (%)</i>	43,6	52,8
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(17/39)	(28/53) 1,49 (0,64, 3,46)
Componentes do <i>SLE Responder Index</i>		
Porcentagem de pacientes com redução no SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6	54,7
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(17/39)	(29/53) 1,62 (0,69, 3,78)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo índice BILAG (%)	61,5	73,6
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(24/39)	(39/53) 1,96 (0,77, 4,97)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo PGA (%)	66,7	75,5
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(26/39)	(40/53) 1,70 (0,66, 4,39)

¹ As análises excluíram qualquer indivíduo que faltou na avaliação inicial para qualquer um dos componentes (1 indivíduo no grupo placebo).

Pacientes pediátricos que receberam 10 mg/kg de belimumabe intravenoso tiveram um risco 64% menor de experimentar atividade de doença grave em comparação com o grupo placebo (taxa de risco 0,36, IC 95%: 0,15, 0,86). Entre os pacientes que sofreram atividade grave da doença, o dia médio da primeira atividade foi o dia 113 no grupo placebo e o dia 150 no grupo tratado com belimumabe. Isto foi consistente com os resultados dos ensaios clínicos intravenosos em adultos.

Usando os critérios de avaliação de resposta do LES juvenil do American College of Rheumatology (PRINTO/ACR), uma proporção maior de pacientes pediátricos demonstrou melhora no grupo que recebeu belimumabe em comparação com o grupo placebo (Tabela 5).

Tabela 5: Taxa de resposta PRINTO/ACR na semana 52

	Proporção de pacientes com pelo menos 50% de melhora em qualquer 2 de 5 componentes* e não mais de um dos demais agravamentos em mais de 30%		Proporção de pacientes com pelo menos 30% de melhora em qualquer 3 de 5 componentes* e não mais de um dos demais agravamento em mais de 30%	
	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)	Placebo (n = 40)	belimumabe 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 (95% CI) vs placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

*Os cinco componentes PRINTO/ACR foram alterados em porcentagem na semana 52 em: Avaliação Global dos Pais (Parent GA), PGA, pontuação SELENA SLEDAI, proteinúria de 24 horas e Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida - Escala de Núcleo Genérica (PedsQL GC) pontuação no domínio de funcionamento físico.

Efeito em pacientes negros

Foram realizadas as análises exploratórias de subgrupo da taxa de resposta SRI em pacientes de raça negra. No Estudo 2 e Estudo 3 combinados, a taxa de resposta SRI em pacientes negros (N=148) nos grupos de **Benlysta®** foi menor do que no grupo placebo (22/50 ou 44% para placebo, 15/48 ou 31% para **Benlysta®** 1mg/kg e 18/50 ou 36% para **Benlysta®** 10mg/kg). No Estudo 1, os pacientes negros (N=106) no grupo **Benlysta®** não demonstraram ter uma resposta diferente do que o resto da população do estudo. Embora nenhuma conclusão definitiva possa ser tirada dessas análises de subgrupos, deve-se ter cautela quando se considerar o tratamento com **Benlysta®** de pacientes negros/afro-americanos com LES.

As respostas primárias do placebo, **Benlysta®** 1mg/kg e **Benlysta®** 10mg/kg no subgrupo da América Latina na semana 52 foram 88/175 (50,3%), 100/169 (59,2%) e 102/172 (59,3%), respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L04AG04

Mecanismo de ação

O estimulador de linfócitos B (BLYS, também chamado de BAFF e TNFSF13), um dos membros da família de ligantes do fator de necrose tumoral (TNF), inibe a apoptose das células B e estimula a diferenciação dessas células em plasmócitos produtores de imunoglobulina. O BLYS tem superexpressão nos pacientes com LES levando a elevados níveis plasmáticos de BLYS. Há forte associação entre a atividade do LES (segundo avaliação do *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* [SELENA SLEDAI, ou Avaliação Nacional da Segurança do Estrógeno no Lúpus Eritematoso Sistêmico – Índice de Atividade da Doença Lúpus Eritematoso Sistêmico]) e as concentrações plasmáticas do BLYS.

O belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 λ totalmente humano que se liga especificamente ao BLYS solúvel humano e inibe sua atividade biológica. O belimumabe não se liga diretamente às células B, mas, pela ligação ao BLYS, inibe a sobrevivência das células B, inclusive as autorreativas, e normaliza a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de imunoglobulina.

Efeito farmacodinâmico

Em pacientes adultos com LES, observaram-se reduções dos níveis elevados de IgG sérica e dos anticorpos anti-dsDNA, já na semana 8, que continuaram até a semana 52. Entre os pacientes com hipergamaglobulinemia basal, a normalização dos níveis de IgG se verificou na semana 52 em 49% e em 20%, respectivamente, dos que recebiam belimumabe e placebo. Com relação aos pacientes com anticorpos anti-dsDNA no período basal, as reduções entre os que recebiam belimumabe ficaram evidentes já na semana 8 e na semana 52, 16% dos pacientes tratados com belimumabe passaram a ser negativos para anti-dsDNA em comparação com 7% dos que recebiam placebo.

Entre os pacientes com LES com baixas concentrações basais de complemento, o tratamento com belimumabe resultou em aumentos do complemento C3 e C4, observados já na semana 4, que continuaram no decorrer do tempo. Na semana 52, as concentrações de C3 e C4 estavam normalizadas em 38% e 44% dos pacientes que recebiam belimumabe em comparação com 17% e 19% dos pacientes que recebiam placebo.

O BLYS, alvo do belimumabe, é uma citocina crítica para a sobrevivência, diferenciação e proliferação das células B. O belimumabe reduziu significativamente as células B circulantes, *naïve* (virgens), ativadas, plasmócitos e o subgrupo de células B do LES na semana 52. Observaram-se reduções das células *naïve*, plasmócitos e plasmócitos de vida curta, assim como do subgrupo de células B do LES, já na semana 8. Inicialmente as células de memória aumentaram e declinaram lentamente até os níveis basais na semana 52.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Em uma extensão do estudo de LES de longa duração não-controlado, as células B (incluindo *naïve*, ativadas, plasmócitos e células do subconjunto B do LES) e níveis de IgG foram acompanhados por mais de 7 anos com tratamento em curso. Uma redução substancial e sustentada em vários subconjuntos de células B foi observada resultando em reduções médias de 87% em células B *naïve* (virgens), 67% em células B de memória, 99% em células B ativadas, e 92% em células de plasmócitos após mais de 7 anos de tratamento. Depois de cerca de 7 anos, uma redução média de 28% nos níveis de IgG foi observada com 1,6% dos indivíduos experimentando uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dL. Ao longo do estudo, a incidência de eventos adversos em geral permaneceu estável ou diminuiu.

Em um estudo de fase II em pacientes pediátricos com LES, a resposta farmacodinâmica foi consistente com os dados com adultos.

Nos pacientes com nefrite lúpica ativa, a continuidade do tratamento com belimumabe ou com placebo mostrou um aumento nos níveis séricos de IgG, o que foi associado a uma diminuição da proteinúria. Em comparação ao placebo, aumentos menores dos níveis de IgG sérico foram observados no grupo de belimumabe, o que era esperado devido ao mecanismo conhecido do belimumabe. Na semana 104, o percentil de aumento médio a partir da linha de base do IgG foi de 17% para o belimumabe e de 37% para o placebo. Reduções dos auto anticorpos, aumentos do complemento e reduções no total de células B e subconjuntos de células B circulantes foram compatíveis com os estudos de LES.

Imunogenicidade

Nos dois estudos de fase III em pacientes adultos com LES, quatro entre 563 (0,7%) pacientes do grupo de 10 mg/kg e 27 entre 559 (4,8%) pacientes do grupo de 1 mg/kg desenvolveram anticorpos antibelimumabe persistentes. A frequência relatada no grupo de 10 mg/kg pode subestimar a frequência real devido à menor sensibilidade do ensaio na presença de altas concentrações do fármaco.

Detectaram-se anticorpos neutralizantes em três pacientes que recebiam 1 mg/kg de belimumabe. No entanto, a presença de anticorpos antibelimumabe mostrou-se relativamente incomum e não foi possível tirar conclusões definitivas sobre o efeito da imunogenicidade na farmacocinética do belimumabe devido ao número reduzido de indivíduos positivos para anticorpos antibelimumabe.

Em um estudo de fase II em pacientes pediátricos com LES, 9 entre 53 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Em estudo fase III com belimumabe 10mg/kg administrado por via intravenosa em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa, nenhum dos 224 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Farmacocinética

LES

Os parâmetros farmacocinéticos detalhados abaixo se baseiam nas estimativas de parâmetros de população específicas de 563 pacientes com LES que receberam 10 mg/kg (dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias até a semana 52) de belimumabe em dois estudos de fase III em pacientes adultos.

Absorção

Após administração intravenosa, observaram-se suas concentrações séricas máximas (C_{máx}), de modo geral, ao término da infusão ou logo após. O C_{máx} foi de 313 microgramas/mL no estado de equilíbrio, com base na simulação do perfil de concentração-tempo, empregando-se os valores paramétricos típicos do modelo farmacocinético da população.

Distribuição

O belimumabe se distribui nos tecidos com volume geral de distribuição de aproximadamente 5 litros.

Metabolismo

O belimumabe é uma proteína para a qual a via metabólica prevista é a degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas. Não se realizaram estudos clássicos sobre biotransformação.

Eliminação

As concentrações séricas do belimumabe declinaram de forma biexponencial, com meia-vida de distribuição de 1,75 dias e meia-vida terminal de 19,4 dias. O *clearance* (depuração) sistêmico foi de 215 mL/dia.

Nefrite lúpica

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada em 224 pacientes adultos com nefrite lúpica que receberam 10mg/kg de belimumabe intravenoso (dias 0, 14, 28 e, após isso, a cada 28 dias até 104 semanas). Em pacientes com nefrite lúpica, devido à depuração adicional associada à proteinúria, a exposição ao belimumabe foi inicialmente menor do que a observada em estudos com LES e menor exposição ao belimumabe foi observada em pacientes com maior proteinúria. Quando a proteinúria diminuiu para aproximadamente ≤ 1 g/g após o tratamento, a depuração e a exposição do belimumabe foram semelhantes às observadas em pacientes com LES que receberam belimumabe 10 mg/kg por via intravenosa. Os dados disponíveis não suportam um ajuste da dose em pacientes com proteinúria elevada.

Com base na modelagem e na simulação da análise farmacocinética populacional, prevê que as concentrações médias-estacionárias da administração subcutânea de 200 mg de belimumabe uma vez na semana em adultos com nefrite lúpica sejam similares àquelas observadas em adultos com nefrite lúpica recebendo 10 mg/kg de belimumabe intravenoso a cada 4 semanas

Transição de administração de Benlysta® intravenoso para subcutâneo

LES

Os pacientes com LES que passaram da administração de 10 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas para administração de 200 mg por via subcutânea semanalmente com um intervalo de mudança de 1 a 4 semanas tiveram concentrações séricas da pré-dose de belimumabe na primeira dose subcutânea próxima da sua eventual concentração subcutânea no estado de equilíbrio (ver Posologia e Modo de Usar). Com base em simulações com parâmetros farmacocinéticos da população, as concentrações médias de belimumabe no estado de equilíbrio com 200 mg por via subcutânea a cada semana foram semelhantes a 10 mg/kg por via intravenosa a cada 4 semanas.

Nefrite lúpica



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Entre uma e duas semanas após a conclusão das primeiras duas doses intravenosas, espera-se que os pacientes com nefrite lúpica passando pela transição de 10mg/kg de belimumabe intravenoso para 200mg subcutâneo semanalmente tenham concentrações séricas médias de belimumabe, semelhantes aos pacientes que receberam a dose intravenosa de 10mg/kg a cada 4 semanas com base nas simulações de farmacocinética populacional (PK) (ver Posologia e Modo de Uso).

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

O uso concomitante de micofenolato de mofetila, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e hidroxicloroquina não influenciou substancialmente a farmacocinética do belimumabe (com base nos resultados da análise farmacocinética da população). Tampouco uma ampla gama de outras comediações (anti-inflamatórios não esteroides, aspirina e inibidores da HMG-CoA redutase) influenciou significativamente a farmacocinética do belimumabe. A coadministração de esteroides e de inibidores da ECA resultou em aumento estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise farmacocinética. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica porque sua magnitude ficou dentro da faixa de variação normal de depuração.

Grupos de pacientes especiais

Idosos

O belimumabe foi estudado em um número limitado de pacientes idosos. Na população geral do estudo de belimumabe intravenoso, a idade não afetou a exposição à droga na análise farmacocinética populacional. No entanto, dado o pequeno número de indivíduos de 65 anos ou mais, não foi possível excluir o efeito da idade de forma conclusiva.

Crianças e adolescentes

LES

Os parâmetros farmacocinéticos são baseados em estimativas de parâmetros populacionais de 53 pacientes de um estudo de Fase II em pacientes pediátricos. Após administração intravenosa de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, posteriormente, em intervalos de 4 semanas, as exposições ao belimumabe foram semelhantes entre pacientes pediátricos e adultos com LES. Os valores médios geométricos de C_{máx} e AUC no estado estacionário foram 305 e 2569 dias por µg/mL no grupo de 5 a 11 anos e de 317 e 3126 dias por µg/mL no grupo de 12 a 17 anos.

Nefrite Lúpica

A farmacocinética de belimumabe em pacientes pediátricos com nefrite lúpica ativa foi extrapolada com base em um modelo farmacocinético populacional desenvolvido a partir de 224 adultos com nefrite lúpica ativa e validado usando dados de 53 pacientes pediátricos com LES. Com a administração intravenosa de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e posteriormente em intervalos de 4 semanas, as exposições simuladas ao belimumabe para ambos os grupos de 5 a 11 anos e de 12 a 17 anos foram comparáveis aos adultos com nefrite lúpica ativa.

Insuficiência renal

Não se realizaram estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética do belimumabe. Durante o desenvolvimento clínico, o belimumabe foi estudado em um número limitado de pacientes com LES e insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor do que 60 mL/min, inclusive um pequeno número com *clearance* de creatinina menor do que 30 mL/min). Embora a proteinúria (maior do que ou igual a 2 g/dia) tenha aumentado a depuração do belimumabe e reduzido o *clearance* de creatinina, esses efeitos estavam dentro da faixa prevista de variabilidade. Portanto, não se recomenda ajuste de dose para pacientes com diminuição da função renal.

Insuficiência hepática

Não se realizaram estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética do belimumabe. As moléculas de IgG1, como o belimumabe, são catabolizadas por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas que não se restringem ao tecido hepático; portanto, as alterações da função hepática provavelmente não têm nenhum efeito sobre a eliminação do belimumabe.

Outras características dos pacientes

Não houve efeito significativo causado por diferenças de sexo, raça ou etnia sobre a farmacocinética do belimumabe. Os efeitos do tamanho corporal sobre a exposição ao belimumabe são explicáveis pela dose normalizada pelo peso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Benlysta® é contraindicado para pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante com outras terapias biológicas

Dados disponíveis não suportam a segurança e eficácia de rituximabe coadministrado com belimumabe em pacientes com LES (ver Seção 2. Resultados de Eficácia). A segurança e eficácia de belimumabe em combinação com outras terapias biológicas, inclusive as direcionadas para células B não foi estabelecida. Portanto, não se recomenda o uso de **Benlysta®** em combinação com outra terapia biológica.

Reações à infusão e hipersensibilidade

A administração de belimumabe pode resultar em reações à infusão e hipersensibilidade, que podem ser graves e fatais. No caso de reação grave, deve-se interromper a administração de belimumabe e administrar tratamento apropriado. Os pacientes com histórico de alergias a múltiplos medicamentos ou de hipersensibilidade significativa podem ter risco aumentado de reações (ver o item Reações Adversas).

A pré-medicação com um anti-histamínico oral, com ou sem antipirético, pode ser administrada antes da infusão de **Benlysta®**. Não há evidências suficientes para determinar se a pré-medicação diminui a frequência e gravidade de reações à infusão.

Em estudos clínicos, reações graves de hipersensibilidade ou à infusão afetaram menos de 1% dos pacientes e abrangeram reação anafilática, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. As reações à infusão ocorreram com mais frequência nos primeiros dois dias e tenderam a diminuir com o tratamento subsequente. Tem sido observado o atraso no início das reações de hipersensibilidade aguda. Assim, os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de **Benlysta®**. Os pacientes tratados com **Benlysta®** devem estar cientes do risco potencial, dos sinais e sintomas e da importância de procurar atendimento médico imediatamente. Também foram observadas reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas, incluindo *rash*, erupções cutâneas, náusea, fadiga, mialgia, dor de cabeça e edema facial.

Risco de infecções



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação de belimumabe pode aumentar o risco para o desenvolvimento de infecções. Em estudos clínicos controlados, casos fatais de infecções foram incomuns, porém ocorreram mais frequentemente em pacientes tratados com belimumabe em comparação aos pacientes tratados com placebo. No geral, a incidência de infecções graves foi semelhante nos grupos tratados com belimumabe e placebo. (ver Reações Adversas). Os pacientes que desenvolverem uma infecção durante o tratamento com belimumabe devem ser monitorados rigorosamente e deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora.

Os médicos devem ter cuidado ao considerar o uso de belimumabe no caso de pacientes com infecções severas ou crônicas.

Em estudos clínicos, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes recebendo belimumabe e pelo menos 1% mais frequentemente do que em pacientes recebendo placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite, gastroenterite viral, pneumonia e celulite. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo. Infecções resultantes em morte ocorreram em 0,3% (4/1458) dos doentes tratados com belimumabe e em 0,1% (1/675) dos pacientes que receberam placebo. Foram relatados casos de infecção por *influenza* entre as infecções mais frequentes (que ocorrem em mais de 5% dos pacientes tratados com belimumabe). Embora a *influenza* tenha sido um evento comum, isso não ocorreu pelo menos 1% mais frequentemente com belimumabe do que em pacientes recebendo placebo.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), inclusive fatais, e que resultaram em déficits neurológicos têm sido relatados em pacientes com LES que receberam farmacoterapia imunossupressora, incluindo belimumabe. Um diagnóstico de LMP deve ser considerado para qualquer paciente que apresente sinais e sintomas neurológicos de início recente ou com degeneração. O paciente deve ser encaminhado a um neurologista ou outro especialista para avaliação conforme clinicamente indicado. Se houver suspeita de LMP, a terapia imunossupressora, incluindo belimumabe, deve ser suspensa até que a LMP seja descartada. Se a LMP for confirmada, a terapia imunossupressora, incluindo belimumabe, deve ser descontinuada.

Riscos de neoplasias

Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação do belimumabe pode aumentar o risco potencial para o desenvolvimento de neoplasias. Em estudos clínicos não houve diferença na taxa de doenças neoplásicas entre o grupo tratado com belimumabe e o tratado com placebo.

Imunização

Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados sobre transmissão secundária de infecção de pessoas que recebem vacinas de vírus vivos para os pacientes que tomam belimumabe ou sobre o efeito de belimumabe em novas imunizações. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Mortalidade

Houve mais relatos de óbitos com **Benlysta**® do que com placebo durante o período controlado dos estudos clínicos. Dentre 2.133 pacientes em três estudos clínicos, houve um total de 14 óbitos durante os períodos de tratamento duplo-cegos e controlados com placebo: 3/675 (0,4%) no grupo placebo, 5/673 (0,7%) no de **Benlysta**® 1 mg/kg, 0/111 (0%) no de **Benlysta**® 4 mg/kg e 6/674 (0,9%) no de **Benlysta**® 10 mg/kg. Não houve predominância isolada de causa das mortes. As etiologias incluíram infecção, doença cardiovascular e suicídio.

Raça

Em estudos clínicos, as taxas de resposta do desfecho primário foram inferiores nos indivíduos negros do grupo **Benlysta**® em relação aos do grupo placebo. **Benlysta**® deve ser utilizado com cuidado em pacientes da raça negra.

Depressão e Suicídio

Em estudos clínicos controlados, os distúrbios psiquiátricos (depressão, comportamento e intenção suicida) foram reportados com maior frequência em pacientes tratados com **Benlysta**®, incluindo um suicídio em um paciente que estava recebendo 10 mg/Kg e um suicídio em um paciente que estava recebendo 1 mg/Kg (ver Reações Adversas). Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio, considerando o histórico médico do paciente e o atual estado psiquiátrico antes do tratamento com **Benlysta**® e continuar o monitoramento dos pacientes durante o tratamento. Pacientes em tratamento com **Benlysta**® (e cuidadores, quando houver) devem ser instruídos a entrar em contato com o profissional de saúde caso sofram de depressão ou agravamento da depressão, pensamentos ou comportamento suicida ou alterações do humor. O risco e benefício do tratamento com **Benlysta**® devem ser avaliados em pacientes que desenvolvam tais sintomas.

Houve relatos de depressão grave em 0,4% (6/1.458) nos pacientes que recebiam **Benlysta**® e em 0,1% (1/675) nos pacientes que recebiam placebo. Houve relatos de dois suicídios (0,1%) de pacientes que recebiam **Benlysta**®. A maioria dos pacientes que relataram depressão grave ou comportamento suicida tinha história de depressão ou de outros transtornos psiquiátricos graves e a maior parte deles recebia medicamentos psicoativos. Não se sabe se o tratamento com **Benlysta**® está associado ao aumento do risco desses eventos.

Os pacientes que recebem **Benlysta**® devem ser instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde caso tenham casos novos ou agravados de depressão, pensamentos suicidas ou outras alterações de humor.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não se realizaram estudos para investigar o efeito de belimumabe sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. Não há previsão de efeitos prejudiciais sobre essas atividades considerando-se a farmacologia do belimumabe.

É preciso ter em mente o estado clínico do paciente e o perfil de segurança do belimumabe ao avaliar a capacidade de realizar tarefas que exijam discernimento e habilidades motoras ou cognitivas.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de belimumabe na fertilidade humana. Os efeitos sobre fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em experiências com animais.

Gravidez



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados. Os dados de pós-comercialização obtidos a partir de um registro prospectivo de gravidez recolheram informações sobre a gravidez em mulheres expostas a belimumabe. Devido ao reduzido tamanho amostral alcançado, não podem ser tiradas conclusões definitivas deste registro com relação ao risco potencial de defeitos congênitos após a exposição ao belimumabe.

Os anticorpos da imunoglobulina G (IgG), inclusive o belimumabe, podem atravessar a placenta. Só se deve usar belimumabe durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto.

Se a prevenção da gravidez for mandatória, mulheres férteis devem adotar os métodos anticoncepcionais adequados ao longo de toda a terapia com belimumabe e durante pelo menos quatro meses após a conclusão do último tratamento com esse agente.

As experiências com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos nem indiretos relativos a toxicidade materna, gravidez ou desenvolvimento embrionário. Os achados relacionados com o tratamento se limitaram a reduções reversíveis das células B em macacos lactentes. Dependendo dos resultados obtidos durante o monitoramento dos filhos de mães tratadas para a redução de células B, considerar o adiamento da vacinação infantil com vacinas de vírus vivos, já que, a redução de células B em crianças também pode interferir com a resposta a imunizações (ver Advertências e Precauções).

Lactação

A segurança do belimumabe para uso durante a lactação ainda não foi estabelecida. Não há dados referentes à excreção de belimumabe no leite humano nem à absorção sistêmica desse fármaco após a ingestão. Embora, o belimumabe foi excretado no leite de macacas da espécie *Macaca fascicularis*, a literatura sugere que o consumo humano neonatal e infantil de leite materno não resulta em uma absorção clinicamente significativa de anticorpos maternos IgG em circulação. Recomenda-se que a decisão a respeito do tratamento com belimumabe em lactantes seja tomada levando-se em consideração a importância da amamentação, da medicação para a mãe e qualquer potencial efeito adverso tanto de belimumabe quanto da condição materna subjacente para o lactente.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizaram estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

Em estudos clínicos sobre pacientes com LES, a administração concomitante de micofenolato de mofetila, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, anti-inflamatórios não-esteroidais, aspirina e inibidores da HMG-CoA redutase não teve efeito expressivo sobre as exposições ao belimumabe.

A coadministração de esteroides e de inibidores da ECA resultou em aumento estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise farmacocinética. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica porque sua magnitude ficou dentro da faixa de variação normal de depuração (ver a seção Farmacocinética).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Armazenar entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

Proteger da luz. Armazenar na embalagem original até o uso.

O prazo de validade do medicamento é de 60 meses, a contar da data de fabricação.

Solução reconstituída:

Depois da reconstituição com água para injeção e da diluição em cloreto de sódio 0,9% (solução salina normal), cloreto de sódio 0,45% (metade da solução salina normal) ou solução de Ringer-lactato, o produto permanece estável por até 8 horas entre 2 °C e 8 °C. Proteger da luz direta do sol.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas

Benlysta® se apresenta como um pó de tom branco a creme-claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso e manuseio

Como reconstituir Benlysta®

Benlysta® não contém conservantes; portanto, a reconstituição e a diluição devem ser feitas em condições assépticas.

Deixar o frasco-ampola em temperatura ambiente por 10 a 15 minutos até que se aqueça.

Recomenda-se que seja utilizada uma agulha com calibre 21-25 na perfuração da rolha do frasco para reconstituição e diluição.

O frasco-ampola descartável de 120 mg de Benlysta® deve ser reconstituído com 1,5 mL de água estéril para injeção para gerar uma concentração final de 80 mg/mL de belimumabe. O frasco-ampola descartável de 400 mg de Benlysta® deve ser reconstituído com 4,8 mL de água estéril para injeção para gerar uma concentração final de 80 mg/mL de belimumabe.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

O fluxo de água estéril deve ser dirigido à lateral do frasco-ampola para minimizar a formação de espuma. Girar o frasco-ampola suavemente por 60 segundos. Deixar o frasco-ampola descansar em temperatura ambiente durante a reconstituição, girando-o suavemente por 60 segundos, a cada cinco minutos, até que o pó se dissolva.

Não agitar a solução reconstituída.

A reconstituição se completa, em geral, entre 10 e 15 minutos após a adição da água estéril, mas pode prolongar-se por até 30 minutos. Proteger a solução reconstituída da luz direta do sol.

Quando se usa um dispositivo mecânico na reconstituição de belimumabe, ele não deve exceder 500 rpm, assim como não se deve girar o frasco-ampola por mais de 30 minutos.

Antes de diluir Benlysta®

Quando a reconstituição se completar, a solução deve ser opalescente, de incolor a um tom amarelo-pálido e sem partículas. A presença de pequenas bolhas de ar, contudo, é prevista e aceitável.

Como diluir a solução para infusão

O produto reconstituído é diluído até o volume de 250 mL, com cloreto de sódio 0,9% (solução salina normal), cloreto de sódio 0,45% (metade da solução salina normal) ou solução Ringer-lactato para infusão intravenosa. Para pacientes cujo peso corporal é menor ou igual a 40 kg, as bolsas de infusão com 100 mL de solução salina normal, de metade da solução salina normal ou solução de Ringer-lactato, podem ser consideradas desde que a concentração de belimumabe resultante na bolsa de infusão não exceda 4 mg/mL.

As soluções intravenosas de dextrose a 5% são incompatíveis com belimumabe e não devem ser usadas.

Retirar e descartar, de uma bolsa de infusão ou de um frasco de solução salina normal a 0,9%, solução salina a 0,45% ou solução Ringer-lactato de 250 mL (ou 100 mL), um volume igual ao da solução de belimumabe reconstituída necessária para a dose do paciente. Adicionar, em seguida, o volume necessário da solução de belimumabe reconstituída à bolsa ou ao frasco de infusão. Inverter suavemente a bolsa ou o frasco para misturar a solução. Toda a solução não usada que restar deve ser descartada.

Inspecionar visualmente, antes da administração, a solução de belimumabe para detectar matéria particulada e mudança de cor. Descartar a solução caso se observe qualquer matéria particulada ou mudança de cor.

Se a solução reconstituída não for usada imediatamente, deve-se protegê-la da luz direta do sol e armazená-la sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. As soluções diluídas em solução salina normal, solução salina 0,45% ou solução Ringer-lactato podem ser armazenadas entre 2 °C e 8 °C.

O tempo total entre a reconstituição do **Benlysta®** e o término da infusão não deve exceder oito horas.

Como administrar a solução diluída

Benlysta® deve ser infundido durante o período de 1 hora.

Benlysta® não deve ser infundido concomitantemente, na mesma linha intravenosa, com outros agentes. Não se realizaram estudos sobre compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de belimumabe e de outros agentes.

Não se observou nenhuma incompatibilidade entre belimumabe e as bolsas de cloreto de polivinila ou de poliolefina.

Posologia

Benlysta® é administrado por infusão intravenosa e deve ser reconstituído e diluído antes da administração (ver a seção Instruções de Uso e Manuseio).

Benlysta® deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para tratar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia.

Não se deve administrar **Benlysta®** em infusão rápida ou bólus.

É possível desacelerar a taxa de infusão ou interrompê-la caso o paciente apresente reação infusional. Deve-se suspender imediatamente a infusão se o paciente tiver reação adversa com risco de vida (ver os itens Contraindicações e Advertências e Precauções).

Os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de **Benlysta®** (ver os itens Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Pré-medicação

A pré-medicação com um anti-histamínico oral, com ou sem antipirético, pode ser administrada antes da infusão de **Benlysta®**.

Adultos

LES

O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com **Benlysta®** quando não houver melhora no controle da doença após 6 meses de tratamento.

Nefrite lúpica

O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas.

Crianças

LES

O regime posológico recomendado para crianças a partir de 5 anos é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com **Benlysta®** quando não houver melhora no controle da doença após 6 meses de tratamento.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças com menos de 5 anos de idade não foi estabelecida, portanto, o uso de belimumabe não é recomendado em crianças com menos de 5 anos com LES.

Nefrite lúpica

O regime posológico recomendado para crianças a partir de 5 anos é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas.

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças com menos de 5 anos não foi estabelecida, portanto, belimumabe não é recomendado para crianças com menos de 5 anos com nefrite lúpica ativa.

Idosos

Embora os dados sejam limitados, não se recomenda ajuste de dose (ver na seção Farmacocinética o item Grupos de Pacientes Especiais).

Insuficiência renal

Não se realizaram estudos formais sobre belimumabe em pacientes com insuficiência renal.

Os estudos sobre belimumabe envolveram um número limitado de pacientes com LES e insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose para os pacientes com insuficiência renal (ver na seção Farmacocinética o item Grupos de Pacientes Especiais).

Insuficiência hepática

Não se realizaram estudos formais sobre belimumabe em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, esses pacientes provavelmente não precisam de ajuste de dose (ver na seção Farmacocinética o item Grupos de Pacientes Especiais).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

Adultos

A segurança do belimumabe no tratamento de pacientes com LES foi avaliada em três estudos pré-registro controlados com placebo, um estudo subsequente regional controlado por placebo e dois estudos controlados com placebo de pós-comercialização; a segurança de belimumabe no tratamento e nos pacientes com nefrite lúpica ativa foi avaliada em um estudo com o intravenoso controlado com placebo.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a belimumabe de 674 pacientes com LES dos três estudos clínicos pré-registro e 470 pacientes no estudo subsequente controlado por placebo administrados com belimumabe intravenoso (10 mg/kg pelo período de 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e, a seguir, a cada 28 dias durante 52 semanas). Os dados de segurança apresentados incluem dados além da semana 52 em alguns pacientes com LES. Os dados refletem a exposição adicional em 224 pacientes com nefrite lúpica ativa que receberam belimumabe por via intravenosa (10 mg/kg por até 104 semanas). São incluídos também, os dados dos relatos pós-comercialização.

A maioria dos pacientes também recebeu um ou mais dos seguintes tratamentos concomitantes para LES: corticosteroides, agentes imunomoduladores, antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroidais. As reações adversas estão listadas a seguir segundo o sistema de classificação do MedDRA e por frequência. As categorias de frequência usadas são:

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

Reações muito comuns (>1/10): infecções (não oportunistas), infecções bacterianas (por exemplo, bronquite, cistite), diarreia, náuseas

Reações comuns (>1/100 e <1/10): gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, leucopenia, reação de hipersensibilidade*, depressão, insônia, enxaqueca, dor nas extremidades, pirexia, reação sistêmica relacionada à infusão*, exantema e urticária.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): reação anafilática, angioedema, intencões e comportamentos suicidas.

Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas.

* “Reação de hipersensibilidade” abrange um conjunto de termos, incluindo anafilaxia, e pode se manifestar como uma série de sintomas, incluindo hipotensão, angioedema, urticária e outras erupções cutâneas, prurido e dispnéia. “Reação sistêmica relacionada à infusão” abrange um conjunto de termos e pode se manifestar como uma série de sintomas incluindo bradicardia, mialgia, dor de cabeça, erupção cutânea, urticária, febre, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Devido à sobreposição de sinais e sintomas, não é possível distinguir entre as reações de hipersensibilidade e as reações sistêmicas à infusão em todos os casos.

Houve relatos de reações de hipersensibilidade nos três estudos de pré-registro de LES intravenoso clinicamente significativas associadas ao uso de belimumabe que exigiram suspensão permanente do tratamento em 0,4% dos pacientes. Essas reações foram observadas, de modo geral, no dia da infusão, e os pacientes com história de alergia a múltiplos medicamentos ou reações de hipersensibilidade significativas podem ter risco aumentado de reações. Observou-se o atraso no início das reações de hipersensibilidade agudas por várias horas após a infusão e recorrência de reações clinicamente significativas após a resolução inicial dos sintomas seguindo o tratamento apropriado. Também foram observadas reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas, incluindo rash, erupções cutâneas, náusea, fadiga, mialgia, dor de cabeça e edema facial.

Infecções: em três estudos clínicos de LES pré-registro, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes recebendo **Benlysta**® e pelo menos 1% mais frequentemente do que em pacientes recebendo placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite, gastroenterite viral, pneumonia e celulite. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo. Algumas infecções foram graves ou fatais. Infecções resultantes em morte ocorreram em 0,3% (4/1458) dos doentes tratados com belimumabe e em 0,1% (1/675) dos pacientes que receberam placebo. Foram relatados casos de infecção por *influenza* entre as infecções mais frequentes (que ocorrem em mais de 5% dos pacientes tratados com belimumabe). Embora a *influenza* tenha sido um evento comum, isso não ocorreu pelo menos 1% mais frequentemente com belimumabe do que em pacientes recebendo placebo.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Em estudo de segurança pós-comercialização de LES (BEL115467), duplo-cego, randomizado (alocação igual 1:1), controlado com placebo com duração de 52 semanas que avaliou a mortalidade e específicos eventos adversos em adultos, infecções graves ocorreram em 3,7% dos pacientes tratados com **Benlysta**® intravenoso 10 mg/kg e em 4,1% dos pacientes tratados com placebo. Infecções resultantes em morte ocorreram em 0,45% (9/2002) dos pacientes tratados com **Benlysta**® e em 0,15% (3/2001) dos pacientes que receberam a terapia placebo, enquanto a incidência de mortalidade por qualquer causa foi de 0,50% (10/2002) em pacientes tratados com belimumabe e 0,40% (8/2001) em pacientes que receberam placebo.

No estudo clínico de nefrite lúpica, os pacientes estavam recebendo a terapia padrão previamente (ver Resultados de Eficácia) e a incidência geral de infecções foi de 82% em pacientes que receberam belimumabe em comparação com 76% em pacientes que receberam placebo. Infecções sérias ocorreram em 13,8% dos pacientes que haviam recebido belimumabe e em 17% dos pacientes recebendo o placebo. Infecções letais ocorreram em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo belimumabe e em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo placebo.

Distúrbios psiquiátricos: nos três estudos clínicos de LES pré-registro, sérios eventos psiquiátricos foram reportados em 1,2% (8/674) dos pacientes recebendo belimumabe 10 mg/kg e 0,4% (3/675) dos pacientes recebendo placebo. Depressão severa foi reportada em 0,6% (4/674) dos pacientes recebendo belimumabe 10 mg/kg e 0,3% (2/675) dos pacientes recebendo placebo. Um suicídio foi reportado em um paciente recebendo belimumabe 10 mg/kg (e um foi reportado em um paciente recebendo belimumabe 1 mg/kg); não houve relatos em pacientes recebendo placebo.

Em um grande estudo de LES de pós-comercialização, sérios eventos psiquiátricos foram reportados em 1,0% (20/2002) dos pacientes recebendo belimumabe e 0,3% (6/2001) dos pacientes recebendo placebo. Depressão severa foi relatada em 0,3% (7/2002) dos pacientes recebendo belimumabe e < 0,1% (1/2001) dos que receberam placebo. O índice geral de intenções ou comportamentos suicidas ou auto-lesão sem intenção suicida foi de 0,7% (15/2002) no grupo do belimumabe e 0,2% (5/2001) no grupo placebo. Na Escala Columbia de Gravidade de Severidade Suicida (C-SSRS), 2,4% (48/1974) dos pacientes recebendo belimumabe reportaram intenções ou comportamentos suicidas comparados aos 2,0% (39/1988) dos pacientes recebendo placebo. Nenhum suicídio foi reportado em nenhum dos dois grupos.

Os estudos intravenosos acima de LES não excluíram os pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos.

Crianças a partir de 5 anos de idade

O perfil de reações adversas em pacientes pediátricos é baseado em dados de segurança de 52 semanas de um estudo controlado por placebo, no qual 53 pacientes com LES receberam belimumabe 10 mg/kg por via intravenosa nos dias 0, 14, 28 e depois a cada 28 dias, em um contexto de tratamentos concomitantes. O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi consistente com o observado em estudos clínicos em pacientes adultos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Existe uma experiência clínica limitada sobre superdosagem de belimumabe. As reações adversas reportadas em associação com casos de overdose foram consistentes com os esperados para belimumabe.

Dois doses de até 20 mg/kg administradas em seres humanos por infusão intravenosa com 21 dias de intervalo, sem aumento da incidência nem da gravidade de reações adversas, foram equivalentes a doses de 1, 4 ou 10 mg/kg.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0295

Produzido por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Itália.

Importado e registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco

L2199_Benlysta_po_liof_inj_gds23

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/07/2025.

Benlysta® é uma marca comercial da Human Genome Sciences, Inc., utilizada sob licença pelo grupo das empresas GlaxoSmithKline.



Modelo de texto de bula – Paciente

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta®

belimumabe

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa.

Benlysta® é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola com 120 mg ou 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 5 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola de 120 mg contém:

belimumabe.....120 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco ampola de 400 mg contém:

belimumabe.....400 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

***Excipientes:** ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, sacarose, polissorbato 80.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Benlysta® é indicado como terapia adjuvante em pacientes a partir de 5 anos de idade com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores.

Benlysta® também é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 5 anos de idade com inflamação renal relacionada ao lúpus (nefrite lúpica ativa) que estejam em uso de tratamento padrão.

A eficácia de **Benlysta®** não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Benlysta® contém belimumabe, que pertence a um grupo de medicamentos chamados anticorpos monoclonais.

O lúpus é uma doença autoimune, um grupo de doenças nas quais as células de defesa agridem as próprias células e órgãos do corpo humano. As pessoas que têm lúpus apresentam com frequência um grupo de glóbulos brancos, chamados células B, com uma atividade alterada. Essas células produzem anticorpos que podem danificar as células normais (auto anticorpos). O *BLyS* é uma proteína que estimula as células B a produzirem anticorpos. **Benlysta®** ajuda a regular as células B ligando-se à proteína *BLyS*. Havendo esta ligação, há uma redução na produção de anticorpos e no caso de pacientes com lúpus, redução na produção dos auto anticorpos que agridem as próprias células e órgãos.

Você receberá **Benlysta®** em conjunto com seu tratamento usual do lúpus.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Benlysta® não deve ser utilizado caso você tenha apresentado uma forte reação alérgica (anafilaxia) após o seu uso.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

- Caso tenha uma infecção de longa duração ou atual ou se frequentemente apresenta infecções seu médico decidirá se você pode tomar **Benlysta®**.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.



Modelo de texto de bula – Paciente

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

- Caso você planeje se vacinar ou tenha sido vacinado (a) recentemente (nos últimos 30 dias) seu médico decidirá se você pode tomar **Benlysta®**. Certos tipos de vacinas não devem ser dadas antes ou durante o tratamento com **Benlysta®**. O médico decidirá caso você precise tomar uma vacina.

Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando imunossupressor. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamento imunossupressor.

- Informe ao seu médico se você apresentar alguma infecção durante o tratamento com **Benlysta®**.
- Informe ao seu médico se você for alérgico a outros medicamentos.
- Informe ao seu médico se você teve câncer.

Depressão e suicídio

Foram reportados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio durante o tratamento com **Benlysta®**. Informe o seu médico se você tem um histórico dessas condições. Caso perceba novos ou piora nos sintomas, a qualquer momento informe ao seu médico ou vá direto para o hospital.

Caso sinta-se depressivo ou tenha pensamentos para se machucar ou cometer suicídio, pode ser útil contar a um parente ou amigo próximo e pedir para que leiam esta bula. Você pode pedir para que eles lhe alertem sobre mudanças de humor ou comportamento.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) é uma condição cerebral grave e de risco à vida. A chance de desenvolver LMP pode ser maior se estiver em tratamento com medicamentos imunossupressores (que debilitam o sistema imunológico), incluindo **Benlysta®**.

Informe o seu médico imediatamente se você apresentar perda de memória, dificuldade em elaborar pensamentos, falar ou andar, perda de visão, ou problemas similares que se tenham se prolongado por vários dias.

Se você já apresentava esses sintomas antes do tratamento com **Benlysta®**, informe o seu médico imediatamente sobre quaisquer alterações nestes.

Seu médico poderá encaminhá-lo a um especialista e, se julgar necessário, solicitar a interrupção da terapia imunossupressora, incluindo **Benlysta®**.

Gravidez e lactação

Comunique a seu médico caso esteja grávida, acredite estar grávida ou esteja planejando engravidar. Ele decidirá se você pode tomar **Benlysta®**.

Se o seu médico aconselha a evitar a gravidez, use um método confiável de anticoncepção enquanto estiver sob tratamento com **Benlysta®** e durante 4 meses após a última dose.

Se você ficar grávida durante o tratamento com **Benlysta®**, informe seu médico. Avise seu médico caso esteja amamentando. É provável que **Benlysta®** possa passar para o leite materno. O seu médico irá avaliar se você deverá interromper o uso de **Benlysta®** caso esteja amamentando ou se você deve parar de amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não é conhecido o efeito de **Benlysta®** na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Interações medicamentosas

Avise seu médico caso esteja tomando outros medicamentos, tenha tomado algum recentemente ou começado a tomar alguma medicação nova. Isso inclui medicamentos vendidos sem prescrição médica.

Informe seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?



Modelo de texto de bula – Paciente

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Cuidados de armazenamento

Armazenar entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.
Proteger da luz. Armazenar na embalagem original até o uso.

Solução reconstituída:

Depois da reconstituição com água para injeção e da diluição em solução salina normal 0.9%, solução salina 0,45% ou solução Ringer-lactato, o produto permanece estável por até 8 horas entre 2 °C e 8 °C. Proteger da luz direta do sol.

A solução reconstituída não deverá ser agitada.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas

Benlysta® se apresenta como um pó de tom branco a creme-claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Um profissional de saúde habilitado (médico ou enfermeiro) administrará **Benlysta®** a você por uma veia (via intravenosa) na forma de gotejamento (infusão). Em geral, essa infusão requer 1 hora para ser completamente administrada.

Administração de medicamento antes da infusão

Se você já teve reações alérgicas a outros medicamentos ou injeções, seu médico pode indicar alguma medicação que ajude a reduzir as reações à infusão antes que você receba **Benlysta®**. Ele pode decidir-se por um tipo de medicamento chamado anti-histamínico (antialérgico) e por outro para evitar febre (antipirético). Você será monitorado de perto e, caso tenha alguma reação, será imediatamente tratado.

Posologia

LES

O médico decidirá sobre a dose correta de **Benlysta®** conforme seu peso corporal. A dose comum é 10 mg para cada quilograma (kg) de peso corporal.

Normalmente, você recebe **Benlysta®** no primeiro dia de tratamento e 14 e 28 dias depois. Em seguida, **Benlysta®** é administrado, de modo geral, uma vez a cada 4 semanas.

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com **Benlysta®** quando não houver melhora no controle da doença após 6 meses de tratamento.

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças com menos de 5 anos de idade não foi estabelecida, portanto, o uso de belimumabe não é recomendado em crianças com menos de 5 anos com LES.

Nefrite lúpica

O médico decidirá sobre a dose correta de **Benlysta®** conforme seu peso corporal. A dose comum é 10 mg para cada quilograma (kg) de peso corporal.

Normalmente, você recebe **Benlysta®** no primeiro dia de tratamento e 14 e 28 dias depois. Em seguida, **Benlysta®** é administrado, de modo geral, uma vez a cada 4 semanas.

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças com menos de 5 anos de idade não foi estudada, portanto, belimumabe não é recomendado para crianças com menos de 5 anos com nefrite lúpica ativa.

Benlysta® deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para tratar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia.

Os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de **Benlysta®** (ver os itens Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Modelo de texto de bula – Paciente

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em casos de dúvidas, procure orientação do seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como ocorre com todos os medicamentos, **Benlysta®** pode causar reações indesejáveis, embora nem todos os indivíduos apresentem essas reações.

As reações observadas após a administração de **Benlysta®** são descritas abaixo.

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções (não oportunistas), infecções bacterianas (por exemplo, bronquite, cistite), diarreia, náuseas.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, leucopenia, reação de hipersensibilidade* (reações alérgicas), depressão, insônia, enxaqueca, dor nas extremidades, pirexia (febre), reação sistêmica relacionada à infusão*, exantema (erupção na pele) e urticária (coceira).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reação anafilática (reações alérgicas graves, às vezes com inchaço da face, da boca, edema de glote que pode causar dificuldade de respirar e queda da pressão arterial), angioedema (inchaço da face, dos lábios e da língua), pensamentos suicidas e tentativas de suicídio.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas.

*Reações de hipersensibilidade e reações à infusão

Benlysta® pode causar reação à infusão ou uma reação alérgica. Estas reações podem afetar 1 a 10 em cada 100 pessoas e podem ocasionalmente serem graves, podendo levar à morte. É mais provável que estas reações ocorram no primeiro dia de tratamento, mas podem acontecer mais tarde. Se você apresentar algum dos sintomas a seguir de alergia ou reação relacionada à infusão, procure seu médico imediatamente ou dirija-se ao hospital mais próximo:

- Inchaço da face, lábios, boca ou língua.
- Chiado, dificuldade de respirar ou falta de ar
- Erupções na pele
- Coceira

As reações alérgicas também podem ocorrer tardiamente com **Benlysta®**, geralmente 5 a 10 dias após a dose do medicamento (podendo ocorrer antes ou após esse período) e incluem uma combinação de sintomas como erupções na pele, enjoo, cansaço, dores musculares, dores de cabeça e/ou inchaço da face. Se você sentir algum desses sintomas, especialmente se sentir uma combinação desses sintomas informe ao seu médico imediatamente.

Infecções

Benlysta® pode causar infecção de diferentes tipos, incluindo infecção pulmonar, infecção renal, infecção do nariz e garganta, infecção do intestino, etc. Estas infecções podem afetar mais que 1 em 10 pacientes, as quais podem ser graves e podem incomumente provocar a morte.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se você apresentar algum sintoma de uma infecção, por exemplo:

- Febre e/ou calafrios
- Tosse, problemas respiratórios
- Diarreia, vômitos
- Sensação de ardência ao urinar; urinar frequentemente
- Pele quente, vermelha ou dolorosa ou feridas no corpo

Depressão e suicídio

Foram reportados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio durante o tratamento com **Benlysta®**.



Modelo de texto de bula – Paciente

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Depressão pode afetar 1 em 10 pacientes, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio podem afetar 1 em 100 pacientes. Se você tem pensamentos ou experiências angustiantes, ou notar que se sente pior ou desenvolveu novos sintomas: informe ao seu médico ou vá direto para o hospital.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não há dados disponíveis sobre casos de superdosagem.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0295

Produzido por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Itália.

Importado e registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco



L2199_Benlysta_po_liof_inj_gds23

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/07/2025.

Benlysta® é uma marca comercial da Human Genome Sciences, Inc., utilizada sob licença pelo grupo das empresas GlaxoSmithKline.