

Benlysta

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 diidratado, 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.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infusão intravenosa em pacientes adultos

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% caucasoides, 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, 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:

Benlysta

- 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 à 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.

Benlysta

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 (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	31,7	51,5 (P<0,0001) 19,8
Taxa de resposta SRI (excluindo complemento e alterações anti-dsDNA) na semana 52 (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	28,9	46,2 (P<0,0001) 17,3
<i>Flares</i> graves acima de 52 semanas: Pacientes apresentando <i>flare</i> grave (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%) Tempo para <i>flare</i> grave [razão de risco (95% CI)]	29,6	19,0 10,6 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* (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (P=0,1519) 6,3
Melhoria na pontuação FACIT-fatiga basal na semana 52 (média): Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	1,99	4,21 (P=0,0039) 2,21
Estudo BLISS-76 apenas	Placebo (n=131)	belimumabe 10 mg/kg (n=134)
Taxa de resposta SRI na semana 76 (%): Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	27,5	39,6 (P=0,0160) 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.

Infusão intravenosa em pacientes pediátricos

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 SELENA-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 à 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 3).

Tabela 3: Taxa de resposta pediátrica na semana 52

Resposta	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)
<i>SLE Responder Index</i>	43,6%	52,8%
Odds ratio (95% CI) vs placebo		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		1,62 (0,69, 3,78)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo índice BILAG	61,5%	73,6%
Odds ratio (95% CI) vs placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo PGA	66,7%	75,5%
Odds ratio (95% CI) vs placebo		1,70 (0,66, 4,39)

Pacientes pediátricos que receberam 10 mg/kg de belimumab intravenoso tiveram um risco 62% menor de experimentar atividade de doença grave em comparação com o grupo placebo (taxa de risco 0,38, IC 95% : 0,18, 0,82). Entre os pacientes que sofreram atividade grave da doença, o dia médio da primeira atividade foi o dia 82 no grupo placebo e o dia 159,5 no grupo tratado com belimumabe. Isto foi consistente com os resultados dos ensaios clínicos intravenosos em adultos.

Benlysta

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 4).

Tabela 4: 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: L04AA26

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 IgG1λ 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, 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 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.

Em uma extensão do estudo 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, a resposta farmacodinâmica foi consistente com os dados com adultos.

Imunogenicidade

Nos dois estudos de fase III em pacientes adultos, 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, 9 entre 53 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Benlysta

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos detalhados abaixo se baseiam nas estimativas de parâmetros de população específicas de 563 pacientes que receberam 10 mg/kg 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.

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

O uso concomitante de micofenolato mofetil, azatioprina, metotrexato e hidroxiquina 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

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.

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 e ciclofosfamida

Belimumabe não foi estudado em combinação com outras terapias biológicas, inclusive as direcionadas para células B, ou ciclofosfamida intravenosa. Portanto, não se recomenda o uso de **Benlysta**[®] em combinação com terapia biológica ou com ciclofosfamida.

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.

Benlysta

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

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 para um neurologista ou outro especialista para avaliação e, caso a PML seja confirmada, deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora, incluindo belimumabe.

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. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações. Entretanto, num estudo de avaliação da resposta à vacina pneumocócica 23-valente, respostas imunitárias gerais para os diferentes sorotipos foram semelhantes em pacientes com LES recebendo **Benlysta**[®] em comparação aos que não estavam recebendo tratamento no momento da vacinação.

Dados limitados sugerem que belimumabe não afeta significativamente a capacidade de manter resposta imunológica protetora às imunizações recebidas antes de sua administração.

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**[®]. 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.

Benlysta

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

Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados. Não se realizaram estudos formais. 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 usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizaram estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

Em estudos clínicos sobre pacientes com LES, a administração concomitante de micofenolato mofetil, 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 Riger-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.

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.

Benlysta

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 à 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.

Inspeccionar 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

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

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

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

Crianças

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 de idade não foram estudadas, portanto, o uso de belimumabe não é recomendado em crianças com menos de 5 anos.

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

Benlysta

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 e um estudo controlado com placebo de pós-comercialização.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao belimumabe de 674 pacientes com LES (10 mg/kg por via intravenosa pelo período de 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e, a seguir, a cada 28 dias durante 52 semanas) inclusive 472 expostos por até 52 semanas. Os dados de segurança apresentados incluem dados além da semana 52 em alguns pacientes. 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 e reação sistêmica relacionada à infusão*.

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

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 dispneia. “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 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 estudos clínicos 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.

Em estudo de segurança pós-comercialização (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.

Distúrbios psiquiátricos: nos estudos clínicos 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 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 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.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - Vigimed disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Benlysta

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.

Duas 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

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18.875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana, 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Itália.

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1395_Benlysta_inj_GDS016

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/02/2020

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

Benlysta

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 diidratado, 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 imunossupressores.

A eficácia de **Benlysta**[®] não foi avaliada em pacientes com nefrite lúpica ativa grave nem 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**[®].
- 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.
- 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.

Benlysta

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 usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

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.

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

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.

Benlysta

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

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.

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).

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) e reação sistêmica relacionada à infusão*.

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, exantema (erupção na pele), urticária (coceira),.

Benlysta

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®**. 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.

"Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento."

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

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

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18.875

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

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Benlysta

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1395_Benlysta_inj_GDS016

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/02/2020

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