

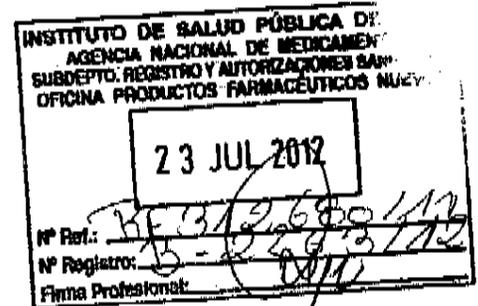
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BENLYSTA^{MR} ~~Polvo~~ líofilizado para solución

para infusión 120 mg

BELIMUMAB



COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Polvo liofilizado estéril en un vial monodosis.

Vial de 120 mg

Cada vial contiene una cantidad suficiente de Belimumab para proporcionar 120 mg en 1,5 mL al llevar a cabo la reconstitución de acuerdo a las recomendaciones con agua inyectable estéril. Después de la reconstitución, cada mL de solución contiene 80 mg de Belimumab.

Vial de 400 mg

Cada vial contiene una cantidad suficiente de Belimumab para proporcionar 400 mg en 5,0 mL al llevar a cabo la reconstitución de acuerdo a las recomendaciones con agua inyectable estéril. Después de la reconstitución, cada mL de solución contiene 80 mg de Belimumab.

Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, Citrato de sodio dihidrato, Sucrosa, Polisorbato 80

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 λ recombinante completamente humano.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Polvo para solución para infusión.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

BENLYSTA está indicado para reducir la actividad de la enfermedad en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, que estén recibiendo tratamiento estándar.

Dosis y administración

BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (*véase Uso y Manejo*).

BENLYSTA debe administrarse durante un periodo de infusión de 1 hora.

BENLYSTA no debe administrarse como "push" o bolo intravenoso.

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

La velocidad puede disminuirse o interrumpirse la infusión, si el paciente desarrolla una reacción adversa a esta infusión. **La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal (véanse Contraindicaciones, Advertencias y precauciones).**

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes del inicio de la infusión de BENLYSTA (véanse Advertencias y precauciones, Estudios clínicos).

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. **La interrupción del tratamiento con Belysta debe valorarse si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.**

Niños

BENLYSTA no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de BENLYSTA en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis. No se ha establecido la eficacia y seguridad de Benlysta en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes mayores a 65 años, se limitan a menos del 1,6% de la población de estudio. Por tanto, no se recomienda el uso de Benlysta en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. En caso de que la administración de Benlysta a pacientes de edad avanzada se considere necesaria, no es necesario ajustar la dosis. (véase *Farmacocinética - Poblaciones de pacientes especiales*).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal.

BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase *Farmacocinética - Poblaciones de pacientes especiales*).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, **no es es poco** probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis (véase *Farmacocinética - Poblaciones de pacientes especiales*).

Contraindicaciones

BENLYSTA está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a **Belimumab o alguno de los excipientes.**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

Advertencias y precauciones

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

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

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado *BENLYSTA* en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra *BENLYSTA* con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de *BENLYSTA* puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión, las que pueden ser severas, incluso fatales. En caso de que se presente una reacción severa, debe interrumpirse la administración de *BENLYSTA* y administrarse un tratamiento médico apropiado. Pacientes con historia de alergias a múltiples drogas o significativa hipersensibilidad pueden tener un riesgo mayor (Véase Reacciones adversas).

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Belimumab. **No** hay evidencia suficiente para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o severidad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. ~~Se han observado demoras en el inicio de las reacciones agudas de hipersensibilidad.~~ **Se ha notificado que los pacientes desarrollan síntomas de hipersensibilidad aguda varias horas después de la administración de la perfusión. También se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas. Por tanto, Benlysta debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío. Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la perfusión, o el día después, y se les debe informar de los signos y síntomas potenciales y de la posibilidad de recurrencia de los mismos. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan cualquiera de estos síntomas. Se debe proporcionar el prospecto al paciente siempre que se le**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

administre Benlysta.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA, deben ser monitoreados estrechamente. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones crónicas. Los pacientes que estén recibiendo cualquier tratamiento para una infección crónica no deben iniciar tratamiento con BENLYSTA. **Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.**

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA. Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Se desconoce la eficacia de la vacunación concurrente en pacientes que están recibiendo BENLYSTA. Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con LES, la administración concomitante de micofenolato mofetilo, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

a Belimumab (véase Farmacocinética).

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de *BENLYSTA* en la fertilidad humana. En estudios realizados en animales, no se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina (véase Información no clínica).

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de *BENLYSTA* en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los anticuerpos Inmunoglobulina G (IgG), incluyendo Belimumab, pueden atravesar la barrera placentaria. *BENLYSTA* debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad reproductiva deben tomar precauciones para no embarazarse mientras están siendo tratadas con BENLYSTA. Deben utilizarse métodos anticonceptivos adecuados mientras se utiliza BENLYSTA y por lo menos cuatro meses después del último tratamiento con BENLYSTA.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, embarazo o desarrollo embrionario. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a reducciones reversibles en el recuento de células B en monos lactantes (véase Datos preclínicos de seguridad).

Lactancia

No existen datos acerca de la excreción de Belimumab en la leche humana, o de la absorción sistémica de Belimumab después de la ingestión. Sin embargo, Belimumab se excretó en la leche de monos macacos.

No se ha establecido la seguridad del uso de *BENLYSTA* durante la lactancia. Debido a que se excretan anticuerpos en la leche materna, se recomienda tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender *BENLYSTA*, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar el efecto de *BENLYSTA* en el desempeño para manejar o la capacidad de operar maquinaria. Con base en la farmacología de *BENLYSTA*, no se predicen efectos negativos en dichas actividades.

Debe tenerse en mente el estado clínico del paciente y el perfil de seguridad de *BENLYSTA* al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

cognitivas.

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

Se ha evaluado la seguridad de *BENLYSTA* en pacientes con LES en tres estudios controlados con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a *BENLYSTA* en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas. Los pacientes recibieron 10 mg/kg de *BENLYSTA* por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el LES: *corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos*. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común ≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común	Común:	No común:
Infecciones e infecciosas	Infecciones (no oportunistas)		
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad ²	Reacción anafiláctica Angioedema
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos generales y del sitio de administración		Pirrexia Reacción relacionada con la infusión ²	

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

del 7% para ambos grupos de pacientes tratados con Benlysta y pacientes que recibieron placebo.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Muy frecuentes > 1/10

Frecuentes ≥1/100 a <1/10

Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100

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

<u>Clasificación de órganos del sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción(es) adversas</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Infecciones bacterianas, como bronquitis, cistitis</u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Leucopenia</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Reacciones de hipersensibilidad*</u>
	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Reacción anafiláctica, angioedema</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Depresión, Insomnio</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Migraña</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Diarrea, náusea</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Urticaria, erupción cutánea</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Dolor en las extremidades</u>

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Reacciones relacionadas con la perfusión*, pirexia</u>
--	-------------------	---

*Reacciones de Hipersensibilidad, cubre un grupo de términos incluidos anafilaxia, y pueden manifestarse con un rango de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otros como exantema, prurito y disnea. Las reacciones relacionadas con la infusión cubren un grupo de términos y pueden manifestarse con un rango de síntomas que incluyen bradicardia, mialgia, cefalea, rash, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, vértigo y artralgia. Debido a la superposición de síntomas, no es posible distinguir en todos los casos, entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones debidas a la infusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

~~En 0,4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con BENLYSTA, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron en el día de la infusión y los pacientes con historia de alergias a múltiples drogas o reacciones de sensibilidad significativas pueden tener un riesgo mayor.~~

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia de infecciones en el grupo que recibía belimumab fue del 70 % comparado con el 67% en el grupo que recibía placebo. Las infecciones que se presentaron en al menos 3% de los pacientes que recibían belimumab y en al menos 1% más frecuentemente que los pacientes que recibían placebo fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis y gastroenteritis viral. Infecciones serias se presentaron en 5% de los pacientes que recibieron tanto belimumab como placebo. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,6% de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificaron infecciones oportunistas en 7 tres pacientes tratados con Benlysta. En un caso, la relación causal es improbable. No se notificaron infecciones oportunistas en el grupo placebo.

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

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

Trastornos gastrointestinales: Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) tratados con Benlysta

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC $\geq 18,5$ a ≤ 30 kg/m²). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

Datos posteriores a la comercialización

No hay datos disponibles.

Sobredosis

No existe experiencia clínica con la sobredosis de *BENLYSTA*.

Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg por infusión intravenosa con 21 días de diferencia en humanos, sin observarse un incremento en la incidencia o severidad de las reacciones adversas, en comparación con dosis de 1, 4, o 10 mg/kg.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser observados cuidadosamente y se les administrará cuidados de apoyo, según corresponda.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

El estimulador de Linfocitos B (BLyS, también llamado BAFF y TNFSF13), es un miembro de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF). Inhibe la apoptosis de células B y estimula la diferenciación de éstas a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. **El BLyS se sobre expresa en pacientes con LES**, provocando niveles plasmáticos elevados de BL y S. Existe una fuerte asociación entre la actividad del LES (evaluada mediante el *Seguridad de los Estrógenos en la Evaluación Nacional de Lupus Eritematoso-Índice de Actividad de la Enfermedad Lupus Eritematoso Sistémico* [SELENA-SLEDAI]) y las concentraciones plasmáticas de BLyS.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 λ completamente humano que se fija específicamente al **BLyS humano soluble** e inhibe su actividad biológica. **Belimumab no se fija directamente a las células B**, pero al unirse al BLyS, Belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo a las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Efecto farmacodinámico

Se observaron reducciones, en las concentraciones séricas elevadas de IgG y en los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, desde la Semana 8 y continuaron hasta la Semana 52. En pacientes con hipergammaglobulinemia basal, se observó una normalización de las concentraciones de IgG en la Semana 52 en 49% y 20% de los pacientes que recibieron Belimumab y placebo, respectivamente. En pacientes con anticuerpos anti-DNA de doble cadena en el examen basal, las reducciones en pacientes que estaban recibiendo Belimumab fueron evidentes desde la Semana 8 y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

para la Semana 52, el 16% de los pacientes tratados con Belimumab se habían convertido a anti-DNA de doble cadena negativos, en comparación con 7% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes con niveles bajos de complemento basal, el tratamiento con Belimumab produjo incrementos en el complemento que se observaron desde la Semana 4 y se mantuvieron a través del tiempo. En la Semana 52, las concentraciones de C3 y C4 se habían normalizado en 38% y 44% de los pacientes que estaban recibiendo Belimumab, en comparación con 17% y 19% de los pacientes tratados con placebo.

El blanco de Belimumab, BLyS, es una citoquina crucial para la supervivencia, diferenciación y proliferación de las células B. Belimumab redujo significativamente las células B circulantes, vírgenes, activadas y plasmáticas, así como el subconjunto de células B en pacientes con LES en la Semana 52. Las reducciones en las células vírgenes, plasmáticas y plasmáticas de vida corta, así como en el subconjunto de células B en pacientes con LES, se observaron desde la Semana 8. Las células de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales en la Semana 52.

Inmunogenicidad:

El análisis de sensibilidad para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo no específico anti-fármaco (ADA) fue limitado dada la presencia de principio activo en las muestras recogidas. Se desconoce por tanto, la verdadera presencia de la neutralización de anticuerpos y de anticuerpo no específico anti-fármaco.

En los dos estudios de Fase III, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg, desarrollaron anticuerpos anti-Belimumab persistentes. ~~La frecuencia reportada para el grupo de 10 mg/kg puede subestimar la frecuencia real debido a una menor conciliabilidad del ensayo en presencia de altas concentraciones del fármaco.~~

~~Se detectaron anticuerpos neutralizantes en tres pacientes que recibieron 1 mg/kg de Belimumab. Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-Belimumab fue relativamente rara, por lo cual no es posible sacar conclusiones definitivas acerca del efecto que ejerce la inmunogenicidad en la farmacocinética de Belimumab, debido a los números tan bajos de sujetos positivos a anticuerpos anti-Belimumab.~~

En los estudios Fase III, de los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos, 1/10 (10%), 2/27 (7%) y 1/4 (25%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión en el día de dosificación; estas reacciones relacionadas con la perfusión fueron de gravedad leve a moderada. En algunos pacientes con ADA se notificaron EAs graves/importantes. Las tasas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos fue comparable a las tasas de pacientes ADA negativos 75/552 (14%), 78/523 (15%), y 83/559 (15%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos que se describen a continuación se basan en estimaciones paramétricas poblacionales que son específicas a los 563 pacientes que recibieron 10 mg/kg de Belimumab en los dos estudios en Fase III.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg

Absorción

Belimumab se administra mediante infusión intravenosa. Se observaron concentraciones séricas máximas de Belimumab al final de la infusión, o poco después de finalizar ésta. La concentración sérica máxima fue de 313 microgramos/mL, con base en la simulación del perfil de concentración-tiempo utilizando los valores paramétricos típicos del modelo farmacocinético poblacional.

Distribución

Belimumab se distribuyó en los tejidos con un volumen de distribución global de 5,29 L.

Metabolismo

Belimumab es una proteína cuya vía metabólica esperada es la degradación a péptidos pequeños y aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas. No se han realizado estudios de biotransformación clásica.

Eliminación

Las concentraciones séricas de Belimumab disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1,75 días y una vida media terminal de 19,4 días. La depuración sistémica fue de 215 mL/día.

Interacciones farmacológicas

El uso concomitante de micofenolato mofetilo, azatioprina, metotrexato e hidroxiquina no influyó sustancialmente en la farmacocinética de Belimumab, con base en los resultados del análisis farmacocinético poblacional. Un amplio rango de otros co-medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) tampoco influyeron significativamente en la farmacocinética de Belimumab. La coadministración de esteroides e inhibidores de la ACE ocasionó un incremento estadísticamente significativo en la depuración sistémica en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, estos efectos no fueron clínicamente significativos, ya que su magnitud se mantuvo dentro del rango de variabilidad normal de la depuración.

Grupos de pacientes especiales**Pacientes de edad avanzada**

Belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. Dentro de la población global del estudio intravenoso en LES, la edad no afectó la exposición a Belimumab en el análisis farmacocinético poblacional. Sin embargo, debido al pequeño número de sujetos de 65 años de edad o mayores, no se puede descartar definitivamente un efecto de la edad.

Niños y adolescentes

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes pediátricos.

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Belimumab. Durante el desarrollo clínico, Belimumab se estudió en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor que 60 mL/min, incluyendo un número pequeño con depuración de creatinina menor que 30 mL/min). Aunque la presencia de proteinuria (mayor o igual que 2 g/día) aumentó la depuración de Belimumab, y las disminuciones en la depuración de creatinina disminuyeron la depuración de Belimumab, estos efectos se mantuvieron dentro del rango esperado de variabilidad. **Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.**

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Belimumab. Las moléculas IgG1 como Belimumab se catabolizan mediante enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, las cuales no están restringidas al tejido hepático; por lo tanto, no es probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de Belimumab.

Otras características de los pacientes

No se observó que el género, la raza o la etnicidad ejercieran un efecto significativo en la farmacocinética de Belimumab. Los efectos que ejerce el tamaño corporal en la exposición a Belimumab se encuentran considerados mediante la dosificación normalizada respecto al peso.

Estudios clínicos

Se evaluó la eficacia de *BENLYSTA* en dos estudios Fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, realizados en 1.684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes elegibles tenían LES activo, definido como una escala de SELENA-SLEDAI mayor o igual a 6 y con resultados positivos en las pruebas de anticuerpos anti-nucleares (ANA o anti-DNA de doble cadena) (título de ANA mayor o igual a 1:80 y/o positivos a anti-DNA de doble cadena [mayor o igual a 30 unidades/mL]) en la selección. Los pacientes se encontraban en un régimen terapéutico estable para LES (cuidado estándar) que consistía en cualquiera de los siguientes (solos o en combinación): corticoesteroides, anti-maláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Los pacientes fueron excluidos del estudio si tenían lupus activo de sistema nervioso central o nefritis lúpica activa y severa o si alguna vez habían recibido tratamiento con cualquier tratamiento dirigido a las células B, si habían recibido otro agente biológico en investigación dentro del año anterior, o si habían tenido una respuesta positiva a las pruebas de anticuerpos anti-HIV, de antígeno superficial de hepatitis B o de anticuerpos anti-hepatitis C. Los dos estudios tuvieron diseños similares, exceptuando que el Estudio 1 fue un estudio de 76 semanas y el Estudio 2 fue un estudio de 52 semanas. Ambos estudios tuvieron criterios primarios de valoración a las 52 semanas.

El Estudio 1 (HGS1006-C1056) se realizó principalmente en Norteamérica y Europa Occidental. La

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

distribución racial fue 70% blancos/caucásicos, 14% negros/afroamericanos, 13% nativos de Alaska o indoamericanos y 3% asiáticos. Los medicamentos de base incluyeron corticoesteroides (76%), inmunosupresores (56%) y anti-maláricos (63%).

El Estudio 2 (HGS1006-C1057) se realizó en Sudamérica, Europa del Este, Asia y Australia. La distribución racial fue 38% asiáticos, 26% blancos/caucásicos, 32% nativos de Alaska o indoamericanos y 4% negros/afroamericano. Los medicamentos de base incluyeron corticoesteroides (96%), inmunosupresores (42%) y anti-maláricos (67%).

La mediana de edad de los pacientes en ambos estudios fue de 37 años (rango: 18 a 73 años), y la mayoría (94%) eran mujeres. En la selección, los pacientes fueron estratificados según la severidad de su enfermedad, con base en su escala de SELENA-SLEDAI (menor o igual a 9 vs mayor o igual a 10), nivel de proteinuria (menor que 2 g por 24 hr vs mayor o igual a 2 g por 24 hr) y raza, y luego fueron asignados aleatoriamente para recibir 1 mg/kg de BENLYSTA, 10 mg/kg de BENLYSTA o placebo, además del cuidado estándar. Se administró a los pacientes el medicamento del estudio por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 48 o 72 semanas.

El criterio primario de valoración de eficacia fue un criterio de valoración compuesto (Índice Respondedor de LES) que definió la respuesta como el cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52, en comparación con la basal:

- reducción mayor o igual a 4 puntos en la escala de SELENA-SLEDAI, y
- sin nueva calificación de dominio orgánico de acuerdo al G British Isles Lupus Assessment Group (BILAG A) o dos nuevos puntajes dominio orgánico de acuerdo al BILAG B
- y sin empeoramiento (incremento menor que 0,30 puntos) en la escala de la Evaluación Global del médico (EGM).

El Índice Respondedor de LES utiliza la escala de SELENA-SLEDAI como una medida objetiva de la reducción en la actividad global de la enfermedad; el índice de BILAG se utiliza para garantizar que no haya un agravamiento significativo en algún sistema orgánico específico; y la EGM se utiliza para garantizar que las mejorías en la actividad de la enfermedad no se obtengan a expensas de la condición global del paciente.

BENLYSTA produjo mejorías significativas en el Índice Respondedor de LES, así como en el componente individual de la escala SELENA-SLEDAI en ambos estudios; véase tabla.

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

Tabla 1 Tasa de respuesta a la semana 52

Respuesta	Estudio 1		Estudio 2		Estudios 1 y 2 combinados	
	Placebo (n=275)	BENLYSTA 10mg/kg (n=273)	Placebo (n=287)	BENLYSTA 10mg/kg (n=290)	Placebo (n=562)	BENLYSTA 10mg/kg (n=563)
Índice Respondedor de LES	33,8%	43,2% (P=0,021)	43,6%	57,6% (P=0,0006)	38,8%	50,6% (P<0,0001)
<u>Diferencia observada vs placebo</u>		9,4%		14,0%		11,8%
<u>Odds ratio (95% IC) vs placebo</u>		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30;2,59)		1,68 (1,32;2,15)
Componentes del Índice Respondedor de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en SELENA-SLEDAI ≥4	35,6%	48,9% (P=0,006)	46,0%	58,3% (P= 0,0024)	40,9%	52,8% (P<0,0001)
Porcentaje de pacientes sin agravamiento según el índice de BILAG	65,1%	60,2% (P=0,32)	73,2%	81,4% (P=0,018)	69,2%	75,5% (P=0,019)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento según el EGM	62,9%	60,2% (P=0,13)	69,3%	79,7% (P=0,0048)	66,2%	74,6% (P=0,0017)

En un análisis combinado de los dos estudios, el porcentaje de pacientes que estaban recibiendo más de 7,5 mg/día de prednisona (o su equivalente) basal y cuya dosis promedio de corticoesteroides se redujo al menos en un 25% respecto al basal a una dosis equivalente de prednisona menor o igual a 7,5 mg/día durante las Semanas 40 a la 52; fue de 17,9% en el grupo que estaba recibiendo Belimumab y de 12,3% en el grupo tratado con placebo (P=0,0451).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

Los brotes de LES se definieron mediante el Índice de Brotes de LES de SELENA SLEDAI modificado, en el que la modificación excluye brotes graves desencadenados únicamente por un incremento en la escala de SELENA SLEDAI a un valor mayor que 12. La mediana de tiempo hasta el primer brote experimentó un retraso en el grupo combinado que estaba recibiendo Belimumab, en comparación con el grupo recibiendo placebo (cociente de riesgo = 0,84; P=0,012). ~~El riesgo de experimentar brotes graves también se redujo en 36% a lo largo de las 52 semanas de observación en el grupo que estaba recibiendo Belimumab, en comparación con el grupo tratado con placebo (cociente de riesgo = 0,64; P=0,0011).~~ **Los brotes graves se observaron en el 15,6% del grupo que recibió Benlysta frente al 23,7% del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -8,1%; hazard ratio=0,64; p=0,0011).**

El análisis univariado y multivariado de los puntos finales primarios demostró que el mayor beneficio fue observado en pacientes alta actividad de la enfermedad al inicio, incluyendo pacientes con escalas SELENA SLEDAI mayores o iguales a 10, pacientes que requieren esteroides para controlar su enfermedad y pacientes con bajos niveles de complemento.

Un análisis Post-hoc identificó una alta respuesta en el subgrupo de pacientes con bajo nivel de complemento y anticuerpos anti dsDNA positivos al inicio, ver la tabla 2. De estos pacientes el 64,5% tenía escala de SELENA SLEDAI mayor o igual a 10 con respecto al inicio.

Tabla 2: Pacientes con bajo nivel de complemento y anti-dsDNA positivos.

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

<i>Subgrupo</i>	<i>Positivos Anti-dsDNA y bajo complemento</i>	
	<i>Placebo (n=287)</i>	<i>Belimumab 10 mg/kg (n=305)</i>
<i>Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52</i>		
<i>Tasa de respuesta SRI a la semana 52 (%)</i>	31,7	51,5 (p<0,0001)
<i>Diferencia entre tratamiento y placebo (%)</i>		19,8
<i>Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en complemento y anti-dsDNA) a la semana 52 (%)</i>	28,9	46,2 (p<0,0001)
<i>Diferencia observada entre tratamiento observado vs placebo (%)</i>		17,3
<i>Brotos graves a las 52 semanas:</i>		
<i>Pacientes que experimentan un brote grave (%)</i>	29,6	19,0
<i>Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (%)</i>		10,6
<i>Tiempo hasta la aparición de un brote grave [razón de riesgo (95% CI)]</i>		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
<i>Reducción de Prednisona en ≥25% desde el inicio a ≤7.5 mg/día desde la semana 40 a la 52* (%)</i>	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
<i>Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (%)</i>		6,3
<i>Mejoría en el puntaje de FACIT-fatiga desde el inicio a la semana 52 (media):</i>	1,99	4,21 (p=0,0048)
<i>Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (diferencia media)</i>		2,21

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

<i>Estudio BLISS-76 solo</i>	<i>Placebo (n=131)</i>	<i>Belimumab 10 mg/kg (n=134)</i>
<i>Tasa de respuesta SRI semana-76 (%):</i>		
<i>Diferencia entre tratamiento observado vs placebo (%)</i>	<i>27,5</i>	<i>39,6 (p=0,0160) 12,1</i>

** Entre pacientes con una dosis de prednisona inicial mayor a 7,5 mg/día*

Hubo muy pocos pacientes varones, mayores de 65 años de edad, o negros/afroamericanos reclutados en los estudios clínicos controlados como para poder sacar conclusiones significativas acerca de los efectos que ejercen el género, la edad o la raza en los resultados clínicos.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelaron ningún peligro especial para los humanos en base a en los estudios de toxicidad con dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción.

La administración intravenosa y subcutánea en monos ocasionó una reducción esperada en el recuento de células B en tejido linfóide y periférico, sin observarse hallazgos toxicológicos asociados.

Se han realizado estudios reproductivos en monas macacos preñadas que estaban recibiendo 150 mg/kg de Belimumab mediante infusión intravenosa (aproximadamente nueve veces la exposición clínica máxima anticipada en humanos) cada dos semanas hasta por 21 semanas, y el tratamiento con Belimumab no se asoció con efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, toxicidad en el desarrollo o teratogenicidad. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a una reducción reversible y esperada en los recuentos de células B, tanto en hembras como en crías, así como reducción reversible en los niveles de IgM en crías de mono. Los recuentos de células B se recuperaron después de suspender el tratamiento con Belimumab aproximadamente un año después del parto en monos adultos y a los tres meses de vida en crías de mono; los niveles de IgM en crías expuestas a Belimumab *in útero* se recuperaron a los seis meses de vida.

Debido a que Belimumab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad o de fertilidad (machos o hembras).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio dihidrato
Sacarosa
Polisorbato 80

Incompatibilidades

BENLYSTA no es compatible con dextrosa al 5%.

BENLYSTA sólo debe prepararse y administrarse como se indica; véase *Uso y Manejo*.

Vida de anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones especiales de almacenamiento

Viales cerrados

Almacenar entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Proteger de la luz. Almacenar en la caja original hasta su uso.

Solución reconstituida

Después de la reconstitución con agua inyectable, y de la dilución con solución salina normal, el producto es estable hasta por 8 horas entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo 1 de ~~5~~ **X** mL sellado con un tapón de goma siliconizada libre de látex y un sello desprendible, que contiene 120 mg de **BENLYSTA** como polvo liofilizado.

Vial de vidrio tipo 1 de ~~20~~ **X** mL sellado con un tapón de goma siliconizada libre de látex y un sello desprendible, que contiene 400 mg de **BENLYSTA** como polvo liofilizado.

El fármaco se suministra en un vial monodosis sin conservantes.

Instrucciones de uso/manejo

Reconstitución y dilución

Belimumab no contiene preservantes; por lo tanto, la reconstitución y la dilución deben realizarse bajo condiciones asépticas.

Permita que el vial se caliente a temperatura ambiente durante 10-15 minutos.

El vial monodosis de 120 mg de **BENLYSTA** debe reconstituirse con 1,5 mL de agua inyectable estéril, para lograr una concentración final de 80 mg/mL de Belimumab. El vial monodosis de 400 mg de **BENLYSTA** debe reconstituirse con 4,8 mL de agua inyectable estéril, para lograr una concentración final de 80 mg/mL de Belimumab.

El flujo de agua estéril debe dirigirse hacia la pared del vial para minimizar la formación de espuma. Realice movimientos rotatorios suaves con el vial durante 60 segundos. Permita que el vial se asiente a temperatura ambiente durante la reconstitución, realizando movimientos rotatorios suaves

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

con el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. No agite.

La reconstitución normalmente está completa 10-15 minutos después de haber añadido el agua estéril, pero puede tomar hasta 30 minutos. **Proteja la solución reconstituida de la luz solar.**

Si se utiliza un dispositivo mecánico de reconstitución para reconstituir *BENLYSTA*, no debe exceder 500 rpm y no se debe rotar el vial por más de 30 minutos.

Una vez que la reconstitución esté completa, la solución deberá ser opalescente e incolora a amarillo pálido, y sin partículas. Sin embargo, se esperan y son aceptables pequeñas burbujas de aire.

El producto reconstituido se diluye a 250 mL con solución salina normal al 0,9% para infusión intravenosa.

Las soluciones de dextrosa intravenosa al 5% son incompatibles con *BENLYSTA* y no deben utilizarse.

De una bolsa o frasco de infusión de 250 mL de solución salina normal, retire y elimine un volumen equivalente al volumen requerido de solución reconstituida de *BENLYSTA* para la dosis del paciente. Luego se agrega el volumen necesario de la solución reconstituida de *BENLYSTA* en la bolsa o frasco de infusión. Invierta suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se deberá desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

Inspeccione visualmente la solución de *BENLYSTA* en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Deseche la solución si se observan partículas o decoloración.

Si no se utiliza inmediatamente, la solución reconstituida se debe proteger de la luz solar directa y almacenarse en refrigeración entre 2°C a 8°C. Las soluciones diluidas en solución salina normal pueden almacenarse entre 2°C a 8°C o a temperatura ambiente.

El tiempo total desde la reconstitución de *BENLYSTA* hasta completar la infusión no debe exceder 8 horas.

Administración

BENLYSTA debe infundirse durante un periodo de 1 hora.

BENLYSTA no debe infundirse en la misma línea intravenosa concomitantemente con otros agentes. No se han realizado estudios físicos o bioquímicos de compatibilidad para evaluar la coadministración de *BENLYSTA* con otros agentes.

No se han observado incompatibilidades entre *BENLYSTA* y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Número de versión: GDS05/PI03

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

Fecha de emisión: 16 de febrero del 2011

BENLYSTA™ es una marca registrada de Human Genome Sciences, Inc. autorizada al grupo de compañías GlaxoSmithKline

**LA SIGIENTE INFORMACIÓN ES SOLAMENTE PARA MEDICOS O
PROFESIONALES DE LA SALUD**

Instrucciones paso a paso de uso y manejo – reconstitución, dilución y administración

1) Cómo reconstituir BENLYSTA?

Benlysta no contiene preservantes, por lo que la reconstitución y dilución necesita llevarse a cabo en condiciones asepticas.

Dejar el vial 10 a 15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente.

El vial monodosis de 120 mg de BENLYSTA se reconstituye con 1,5 mL de agua estéril para inyecciones para obtener una concentración final de 80 mg/mL belimumab.

El vial monodosis de 400 mg de BENLYSTA se reconstituye con 4,8 mL de agua estéril para inyecciones para obtener una concentración final de 80 mg/mL belimumab.

El flujo de agua estéril debe dirigirse hacia la pared del vial para minimizar la formación de espuma. Realice movimientos rotatorios suaves con el vial por 60 segundos. Permita que el vial alcance temperatura ambiente durante la reconstitución, realice movimientos rotatorios suaves con el vial por 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. **NO AGITAR.**

Normalmente la reconstitución se completa a los 10 a 15 minutos después de añadir el agua, pero puede tomar hasta 30 minutos. Proteja la solución reconstituída de la luz.

Si se usa un dispositivo de reconstitución mecánica para reconstituir el belimumab, no debería excederse las 500 rpm y el vial no debería ser ~~removido~~ removido más allá de 30 minutos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg

2) Antes de diluir BENLYSTA

Una vez que la reconstitución sea completa, la solución debe ser opalescente y decolorada a amarillopálido, libre de partículas. Se espera y son aceptables pequeñas burbujas de aire.

3) Cómo diluir la solución para infusión

El producto reconstituido es diluido en 250 mL con solución salina 0.9% N para infusión intravenosa.

Solución intravenosa de Dextrosa al 5% no es compatible con belimumab y no debería ser usada.

Desde una bolsa o frasco de solución salina normal de 250 mL retire y descarte un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de Belimumab requerido para la dosis del paciente. Entonces adicione el volumen requerido de la solución reconstituida de belimumab a la bolsa o frasco de infusión. Suavemente invierta la bolsa o frasco para homogeneizar la solución. Cualquier solución no utilizada en los viales debe ser descartada.

Inspeccione visualmente la solución de belimumab en busca de material particulado o decoloración antes de la administración. Descarte la solución si observa cualquier partícula o decoloración.

La solución reconstituida, si no es usada inmediatamente, debe protegerse de la luz directa del sol y debe ser almacenada entre 2 y 8°C. Soluciones diluidas e solución salina normal pueden ser almacenadas entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente. El tiempo total desde la reconstitución de BENLYSTA hasta completar la infusión no debe exceder las ocho horas.

4) Cómo administrar la solución diluida?

BENLYSTA es infundido durante un periodo de 1 hora.

No debe infundirse BENLYSTA simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes.

No se ha observado ninguna incompatibilidad entre belimumab y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

Ref.:RF312680/11

Reg.ISP N°: B-2263/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENLYSTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
PARA INFUSIÓN 120 mg**

Cualquier producto sin usar o material sobrante debe eliminarse según la normativa local.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**