Benlysta solución inyectable 200 mg/ 1 mL (belimumab)

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada o auto-inyector contiene 200 mg belimumab en 1 mL (200 mg/mL).

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1λ humano, específico para la proteína del estimulador de linfocitos B (BLyS) humano soluble. Belimumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Solución para inyección en lápiz precargado o jeringa precargada (inyección).
Solución de color amarillo pálido a incolora, trasparente a opalescente en jeringa prellenada o autoinyector prellenado para un uso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
INDICACIONES

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES), activo con autoanticuerpos positivos con un alto grado de actividad de la enfermedad (p. ej., anti-dsDNA positivo y bajo complemento) a pesar del tratamiento estándar.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Debe considerarse la descontinuación del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas prellenadas o los auto-inyectores NO deben usarse para inyección intravenosa.

Se recomienda que para la primera inyección subcutánea de *BENLYSTA* se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad (*véase Advertencias y Precauciones*). Un paciente puede auto aplicarse la inyección o el personal de apoyo puede administrar *BENLYSTA* después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer (*véase Instrucciones de Uso*).

BENLYSTA puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando se inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel este sensible, lesionada, enrojecida, o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del en que se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando de *BENLYSTA* vía intravenosa a *BENLYSTA* vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa (véa*se Farmacocinética*).

Adultos
La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

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 (véase *Farmacocinética - Grupos 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 SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véase Farmacocinética - Grupos de Pacientes Especiales*).

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

CONTRAINDICACIONES
BENLYSTA está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a *BENLYSTA*.

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

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 o C.**
- **Hipogammaglobulinemia (IgG<400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA<10 mg/dl)**
- **Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.**

Uso concomitante con tratamientos 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 sistémicas a la infusión

La administración de *BENLYSTA* puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de *BENLYSTA* y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo (*véase Reacciones Adversas*).

Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de *BENLYSTA*. Los pacientes tratados con *BENLYSTA* deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Se han observado e incluído reacciones no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de *BENLYSTA* puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo *BENLYSTA* (*véase Reacciones Adversas*). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con *BENLYSTA*, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de *BENLYSTA* en pacientes con infecciones graves o

crónicas.

Depresión y suicidio
En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (ver reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)
La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo *BENLYSTA*. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnostico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo *BENLYSTA*.

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. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumocóccica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

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*.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con *BENLYSTA*.
En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroidales, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones 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 en la fertilidad masculina y femenina (*véase Datos Preclínicos de Seguridad*).

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 placenta. *BENLYSTA* debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Si se quiere garantizar la prevención del embarazo, las mujeres en edad reproductiva deben utilizar 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 embriofetal. 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*). Se debe monitorear una disminución de células B en los lactantes de madres tratadas y dependiendo de los resultados, considerar el retrasar la vacunación con virus vivos. La reducción de células B en lactantes puede también interferir con la respuesta a las inmunizaciones (*véase Advertencias y Precauciones*).

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de *BENLYSTA* durante la 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. Aunque, belimumab se excretó en la leche de monos macacos, la literatura publicada sugiere que el consumo de leche materna en neonatos humanos y lactantes no resulta en absorción clínicamente significativa de anticuerpos IgG maternos hacia la circulación.

Se recomienda tomar una decisión acerca del tratamiento con *BENLYSTA* en madres en lactancia, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre, y cualquier potencial efecto adverso por belimumab para el lactante o por la condición materna subyacente.

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 cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS
Se ha evaluado la seguridad de *BENLYSTA* en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea y un estudio de administración intravenosa post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a *BENLYSTA* (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

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

Muy común ≥ 1 en 10
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 infestaciones	Infecciones		

Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo		Reacciones en el sitio de la inyección **	Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* "Reacción de hipersensibilidad" considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. "Reacción relacionada con la Infusión" considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.
**Aplica sólo a la formulación subcutánea

Reacciones de hipersensibilidad*:* En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con *BENLYSTA* administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.
En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con *BENLYSTA* administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo.Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluído reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia global de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo belimumab y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo *BENLYSTA* y al menos

1% mas frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo *BENLYSTA* y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos pre-registro de administración por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios de administración intravenosa no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico de administración subcutánea, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.,2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.
Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo *BENLYSTA* y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema,

hematoma, prurito, e induración) fueron de leve a moderada severidad. La mayoría no necesitó la descontinuación del medicamento.

SOBREDOSIS

Hay experiencia clínica limitada con la sobredosis de *BENLYSTA*. Las reacciones adversas reportadas en asociación con casos de sobredosificación han sido consistentes con aquellas esperadas para belimumab.

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

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

Belimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1λ 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 a BLyS, belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo la de 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 semana 4, respectivamente, y continuaron hasta la Semana 52. Los niveles medianos de IgG a la semana 52 se redujeron en 11% en pacientes recibiendo *BENLYSTA* comparado con un aumento de 0.7% en pacientes recibiendo placebo. En pacientes con anticuerpos anti-dsDNA en la basal, los niveles medianos de anticuerpos anti-dsDNA a la semana 52 se redujeron en 56% en pacientes recibiendo *BENLYSTA* comparado con 41% en pacientes recibiendo placebo. En pacientes con anticuerpos anti-DNA de doble hebra de base, para la Semana 52, 18% de los pacientes tratados con belimumab se habían convertido a anti-DNA de doble hebra negativos, en comparación con 15% de los pacientes recibiendo placebo.

En pacientes con niveles bajos de complemento en la basal, el tratamiento con *BENLYSTA* produjo incrementos en el complemento C3 and C4 que se observaron desde la Semana 12 y se mantuvieron hasta la semana 52. Para la Semana 52, las concentraciones de C3 y C4 se habían normalizado en 42% y 53% de los pacientes que estaban recibiendo *BENLYSTA*, en comparación con 21% y 20% de los pacientes tratados con placebo.

El blanco de *BENLYSTA*, BLyS, es una citocina crucial para la supervivencia, diferenciación y proliferación de las células B.

Belimumab redujo significativamente las células B circulantes, de vida corta, no activadas, plasmáticas, así como el subconjunto de células B de SLE en la Semana 52. Se observaron reducciones en las células no activadas y plasmáticas de vida corta y, así como en el subconjunto de células B de SLE, desde la Semana 8. Las células de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales a la Semana 52.

En una extensión no controlada a largo plazo del estudio, se hizo seguimiento durante mas de 7 años de tratamiento continuo de la células B (incluyendo células no activadas, activadas, células plasmáticas y el subtipo SLE de las células B) y de los niveles de IgG. Se observó una substancial y sostenida disminución en varios subtipos de células B significando una disminución mediana de 87% en células B no activadas, 67% en células B de memoria, 99% en células B activadas, y 92% en células plasmáticas después de más de 7 años de tratamiento. Después de cerca de 7 años, se observó una reducción mediana de 28% en los niveles de IgG con 1.6% de los sujetos experimentando una disminución en los niveles de IgG por debajo de 400 mg/dL. Durante el curso del estudio, la incidencia reportada de AEs generalmente permaneció estable o declinó.

Inmunogenicidad
Se evaluaron muestras serológicas de más de 550 pacientes con SLE, no se detectaron anticuerpos anti-belimumab durante o después del tratamiento con belimumab 200 mg administrado subcutáneamente.

Farmacocinética
Los parámetros farmacocinéticos que se describen a continuación se basan en estimaciones paramétricas poblacionales de 661 sujetos, incluyendo 554 pacientes con SLE y 107 sujetos sanos que recibieron belimumab subcutáneamente.

Absorción
Después de la administración subcutánea, la concentración sérica máxima (Cmax) de belimumab en estado estable fue 108 µg/mL y el plazo para alcanzar la Cmax en estado estable fue después de la administración (Tmax) fue de 2.6 días. La biodisponibilidad de belimumab fue aproximadamente de 74%.

Distribución
Belimumab se distribuyó en los tejidos con un volumen de distribución global de aproximadamente 5 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
Después de la administración subcutánea, belimumab tuvo una vida media terminal de 18.3 días. La vida media de distribución fue de 1.1 días. En la administración subcutánea la declinación bifásica observada con belimumab intravenoso fue enmascarada por la lenta fase de absorción. La depuración sistémica fue de 204 mL/día.

Transición de administración Intravenosa a Subcutánea
Los pacientes con SLE en transición de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas a 200 mg por vía subcutánea a la semana mediante un intervalo de cambio de 1 a 4 semanas tuvieron concentraciones séricas pre-dosis de belimumab en la primera dosificación subcutánea cercana a su eventual concentración en estado estable con su administración subcutánea (*véase Dosis y Administración*). Basados en simulaciones con parámetros PK poblacionales las concentraciones promedio en estado estable de belimumab con 200 mg subcutáneos cada semana fueron similares a 10 mg/kg intravenosos cada 4 semanas.

Interacciones farmacológicas
Basados en los resultados del análisis farmacocinético poblacional, el uso concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, metotrexate e hidroxicloroquina no influyó sustancialmente en la farmacocinética de belimumab administrado intravenosamente o subcutáneamente. Un amplio rango de otros co-medicamentos (antiinflamatorios no esteroidales, 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 aumento estadísticamente significativo en la depuración sistémica en el análisis farmacocinético poblacional para la administración intravenosa pero no para la administración subcutánea. Sin embargo, los efectos de los esteroides e inhibidores de la ACE sobre belimumab administrado intravenosamente 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. 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.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la presencia de insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, belimumab administrado intravenosamente y subcutáneamente se estudió en un número limitado de pacientes con SLE e insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 60 mL/min, incluyendo un número pequeño con depuración de creatinina menor de 30 mL/min). Siguiendo a la administración intravenosa de belimumab, la proteinuria (mayor o igual a 2 g/día) aumentó la depuración de belimumab, y las disminuciones en la depuración de creatinina disminuyeron la depuración de belimumab. Se observaron efectos similares pero sin significancia estadística con belimumab administrado subcutáneamente. Estos efectos se mantuvieron dentro del rango esperado de variabilidad para belimumab administrado intravenosa y subcutáneamente. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No se realizaron estudios formales para examinar los efectos de la presencia de 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 peso corporal y la BMI (índice de masa corporal por sus siglas en inglés) en la exposición a belimumab después de la administración subcutánea no se consideraron clínicamente significativos.
Basados en el peso no hay impacto significativo en la eficacia o seguridad. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis.

ESTUDIOS CLÍNICOS
Se evaluó la eficacia de *BENLYSTA* administrado subcutáneamente en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas Fase III (HGS1006-C1115; BEL112341), realizado en 836 pacientes con diagnóstico clínico de SLE de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes elegibles tenían SLE activo, definido como una calificación de SELENA-SLEDAI mayor o igual a 8 y con resultados

positivos en las pruebas anti-nucleares (ANA o anti-dsDNA) (título de ANA mayor o igual a 1:80 y/o anticuerpos positivos anti-nucleares DNA de doble cadena mayor o igual a 30 unidades/mL) en la selección. Los pacientes se encontraban en un régimen terapéutico estable para SLE (tratamiento estándar) que consistía en cualquiera de los siguientes (solos o en combinación): corticoesteroides, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroidales u otros inmunosupresores. Los pacientes fueron excluidos del estudio si tenían lupus activo grave en el sistema nervioso central o nefritis grave por lupus activo, si habían recibido otro agente biológico en investigación dentro de los 3 meses anteriores, o si habían tenido una respuesta positiva a las pruebas para anticuerpos anti-HIV, para antígeno superficial de hepatitis B o para anticuerpos anti-hepatitis C.

Este estudio se condujo en US, América del Sur, Europa y Asia. La edad mediana de los pacientes fue de 37 años (rango: 18 a 77 años), y la mayoría (94%) fueron mujeres. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir *BENLYSTA* 200 mg o placebo administrados subcutáneamente una vez a la semana por 52 Semanas.

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

- reducción mayor o igual a 4 puntos en la calificación de SELENA-SLEDAI, y

- sin nueva calificación de dominio orgánico de acuerdo al Grupo A Británico de Evaluación de Lupus en Islotes BILAG), o dos nuevas calificaciones de dominio orgánico de acuerdo al BILAG B, y

- sin agravamiento (incremento menor de 0.30 puntos) en la calificación de la Evalución Global del Médico (PGA),

El Índice de Respondedor de SLE utiliza la calificación 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 PGA se utiliza para garantizar que las mejorías en la actividad de la enfermedad no se deban a la condición global del paciente.

Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron el tiempo para la presentación de la primera exacerbación grave (mediante el Índice Modificado de Exacerbaciones de SLE de SELENA SLEDAI) y la proporción de pacientes cuya dosis promedio de prednisona se había reducido en ≥25% a partir de la basal a ≤7.5 mg/día de la semana 40 a la 52. Un objetivo de eficacia incluyó un cambio

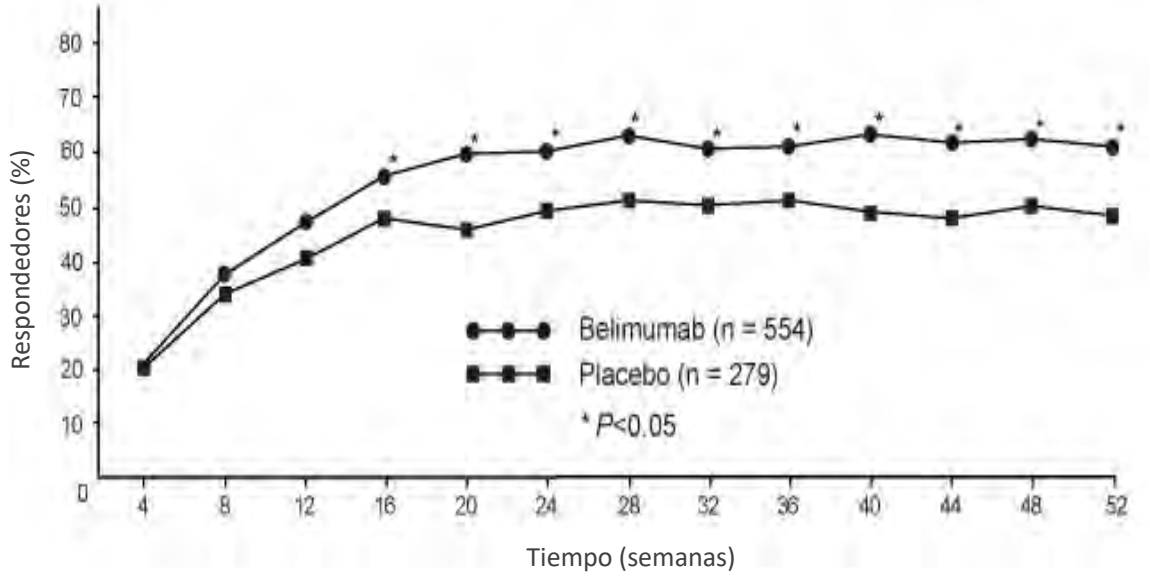
promedio en el valor de la evaluación en la Escala de Fatiga para la Evaluación funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas (FACIT) a la semana 52.
Belimumab produjo mejorías significativas en el Índice de respondedor de SLE, así como en la calificación del componente individual de SELENA-SLEDAI en ambos estudios; véase tabla 1.

Tabla 1: Tasa de respuesta a la semana 52

Respuesta	Placebo (n=279)	*BENLYSTA* 200 mg SC a la semana (n=554)
Índice de Respondedor de SLE	48,4%	61,4% (P=0.0006)
Componentes del Índice de respondedor de SLE		
Porcentaje de pacientes con reducción en SELENA- SLEDAI ≥4	49,1%	62,3% (P=0,0005)
Porcentaje de pacientes sin agravamiento según el índice de BILAG	74,2%	80,9% (P=0,0305)
Porcentaje de pacientes sin agravamiento según el PGA	72,8%	81,2% (P=0,0061)

Las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron aparentes para la semana 16 y se mantuvieron hasta la semana 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporción de Respondedores de SRI por Visita



Una exacerbación grave de SLE se definió mediante el Índice Modificado de Exacerbaciones de SLE de SELENA SLEDAI, en el que la modificación excluye exacerbaciones graves desencadenados únicamente por un incremento en la calificación de SELENA SLEDAI a mas de 12. El riesgo de experimentar exacerbaciones graves se redujo en 49% a lo largo de las 52 semanas de observación en el grupo que estaba recibiendo *BENLYSTA*, en comparación con el grupo tratado con placebo (cociente de riesgo =0,51; P=0,0004). De los pacientes experimentando una exacerbación grave, el tiempo mediano para la primera exacerbación grave se dedujo en pacientes recibiendo *BENLYSTA* en comparación con placebo (171 días vs. 118 días).

En la basal, 60% de los pacientes estaban recibiendo dosis de prednisona >7.5 mg/día (o equivalente). Entre estos pacientes, 18.2% de los pacientes recibiendo *BENLYSTA* redujeron su dosis promedio de prednisona al menos 25% a ≤7.5 mg/día de la semana 40 a la 52 comparado con 11.9% de los pacientes recibiendo placebo. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (P= 0,0732).

BENLYSTA demostró mejoría en la fatiga comparado con placebo evaluado mediante la Escala de Fatiga FACIT. La mejoría promedio en la Escala de Fatiga FACIT a partir de la basal en la semana 52 fue significativamente mayor con *BENLYSTA* (4,4) comparado con placebo (2,7); (P = 0,0130). Entre los pacientes recibiendo *BENLYSTA*, 44.4% de los pacientes experimentaron mejoría en la Escala de Fatiga FACIT excedieron la mínima diferencia clínicamente relevante (mejoría mayor o igual a 4) en la semana 52 comparado con 36.1% de los pacientes recibiendo placebo (P = 0,0245).

El análisis por subgrupo del criterio de valoración primario demostró que el beneficio más importante se observó en los pacientes con la enfermedad más activa incluyendo pacientes con calificación de SELENA SLEDAI mayores o iguales a 10, los pacientes requiriendo esteroides para controlar su enfermedad, y aquellos pacientes con niveles bajos de complemento.

Además, en el grupo previamente identificado como serológicamente activo, aquellos pacientes con niveles bajos de complemento y anti-DNAds positivos en la evaluación basal, también demostraron una respuesta relativa mayor, véase la Tabla 2 para los resultados de este ejemplo de un grupo con enfermedad con mayor actividad.

Tabla 2: Pacientes con niveles de complemento bajos y anti-DNAds positivos en la evaluación basal

Subgrupo	Anti-DNAds positivos Y complemento bajo	
	Placebo	*BENLYSTA* 200 mg a la semana
Índice de respuesta SRI a la Semana 52 (%) Diferencia observada tratamiento vs placebo (%)	(n=108) 47,2	(n=246) 64,6 (P=0,0014) 17,41
Brotes graves durante las 52 semanas: Pacientes experimentando un brote grave (%) Diferencia observada tratamiento vs placebo (%) Tiempo para el brote grave [índice de Riesgo (95% CI)]	(n=108) 31,5	(n=248) 14,1 17,4 0,38 (0,24; 0,61) (P=<0,0001)
Reducción Prednisona ≥25% a partir de la basal a ≤7.5 mg/día de la semana 40 a la 52* (%) Diferencia observada tratamiento vs placebo (%)	(n=70) 11,4	(n=164) 20,7 (P=0,0844) 9,3
Mejoría en el índice FACIT-fatiga, a partir de la basal, a la Semana-52 (promedio): Diferencia observada tratamiento vs placebo (diferencia promedio)	(n=108) 2,4	(n=248) 4,6 (P=0,0324) 2,1

Datos preclínicos de seguridad

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

La administración intravenosa y subcutánea en monos ocasionó una reducción esperada en el número de recuentos de células B periféricas y en tejido linfoide, sin observarse hallazgos toxicológicos asociados.

Se han realizado estudios reproductivos en monos macacos hembras 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 lactantes, así como reducción reversible en los niveles de IgM en monos lactantes. Los valores de células B volvieron a la normalidad después de suspender el tratamiento con belimumab aproximadamente 1 año después del parto en monos adultos, y a los tres meses de vida en monos lactantes; los niveles de IgM en lactantes expuestos a belimumab in útero volvieron a la normalidad a los seis meses de edad.

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).

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS
Lista de excipientes
L-Arginina clorhidrato
L-Histidina
L-Histidina monohidrato
Polisorbato 80
Cloruro de sodio
Agua para inyectable

Incompatibilidades
BENLYSTA debe administrarse de manera directa solamente, véase *Instrucciones de Uso.*

Vida de anaquel
La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones especiales de almacenamiento
Almacenar entre 2°C y 8°C.
No congelar.
Proteger de la luz. Almacenar en la caja original hasta su uso.

Naturaleza y contenido del envase
Solución para inyección subcutánea en jeringa prellenada (dosis única)
Jeringa de vidrio Tipo I según la USP, de 1 mL con capa de silicón, con aguja de acero inoxidable de 0,5 pulgadas (12,7 mm) de longitud, calibre 27G, ensamblada y cubierta.

Solución para inyección subcutánea en auto-inyector prellenado (dosis única)
Jeringa de vidrio Tipo I según la USP, de 1 mL con capa de silicón, con aguja de acero inoxidable de 0,5 pulgadas (12,7 mm) de longitud, calibre 27G, ensamblada como un auto-inyector.

Cada jeringa prellenada y auto-inyector prellenado entrega 200 mg *BENLYSTA* en 1 mL.

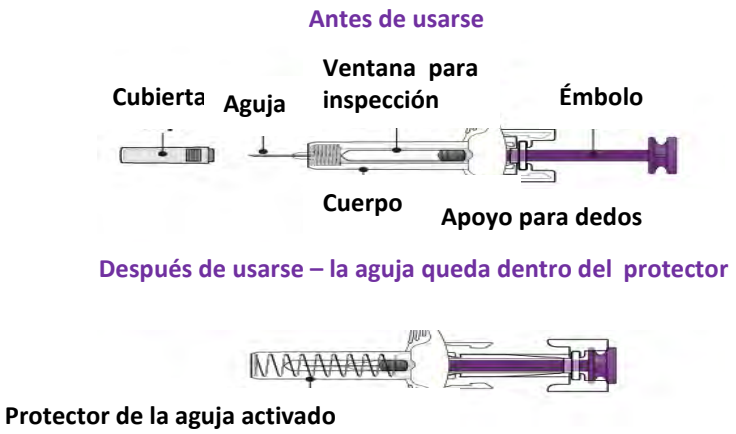
Instrucciones de uso/manejo
Para las instrucciones de administración completas con ilustraciones vea la sección Instrucciones de Uso.

INSTRUCCIONES DE USO
Una vez a la semana
***BENLYSTA* jeringa prellenada**
(belimumab)
Siga estas instrucciones acerca de como usar la jeringa prellenada. No seguir estas instrucciones puede afectar el adecuado funcionamiento de la jeringa prellenada. Usted también debería recibir entrenamiento acerca de como usar la jeringa prellenada. *BENLYSTA*-jeringa prellenada es para uso **subcutáneo únicamente**.

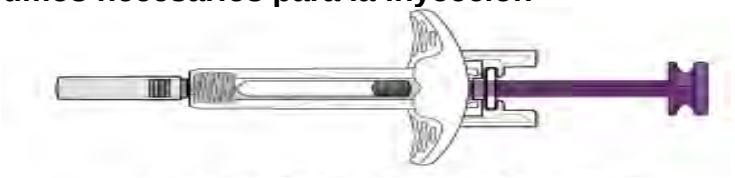
Importante Información de Almacenamiento
- Manténgase en refrigeración hasta 30 minutos antes de usar.
- Manténgase dentro del empaque para protegerlo de la luz.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- **No** congelar.
- No lo use si se ha dejado a la temperatura ambiente por más de 12 horas.

Precauciones Importantes
- Use la jeringa prellenada sólo una vez y deséchese.
- **No** comparta su jeringa prellenada de *BENLYSTA* con otra persona.
- **No** la agite.
- **No** la use si la ha dejado caer en una superficie dura.
- **No** quite el protector de la aguja sino hasta inmediatamente antes de la inyección.

Partes de la jeringa prellenada de *BENLYSTA*



Insumos necesarios para la inyección



Jeringa Prellenada de BENLYSTA

1 Obtención y verificación de insumos

Obtención de insumos

Extraiga una bandeja sellada conteniendo una jeringa prellenada del refrigerador.

- En una superficie disponible, bien iluminada y limpia coloque los siguientes insumos para tenerlos al alcance:
  - Jeringa prellenada de *BENLYSTA*
  - Gasa con alcohol (no incluida)
  - Gasa o copo de algodón (no incluida)
  - Contenedor con una tapa de cierre hermético para desechar la jeringa (no incluida)
- **No** proceda con la inyección si no tiene todos los insumos enlistados.

Verifique la fecha de caducidad

- Remueva la película de la bandeja y retire la jeringa prellenada tomando la parte media del cuerpo.
- Verifique la fecha de caducidad la jeringa prellenada. (Véase Figura 1)

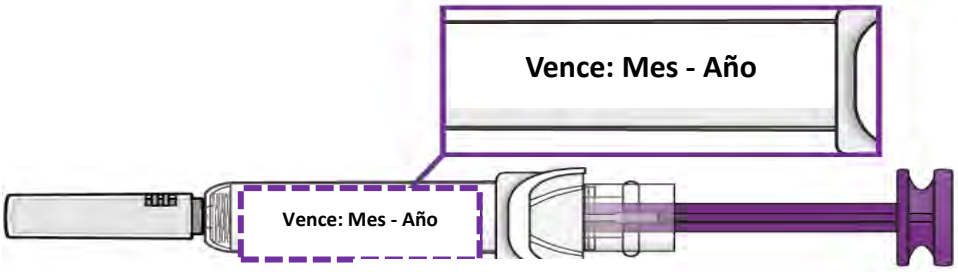


Figura 1

No la use si ha pasado la fecha de caducidad

2. Prepare e inspeccione la jeringa prellenada *BENLYSTA*

Permita que tome la temperatura ambiente

- Permita que la jeringa prellenada permanezca a la temperatura ambiente por 30 minutos.(Véase Figura 2)

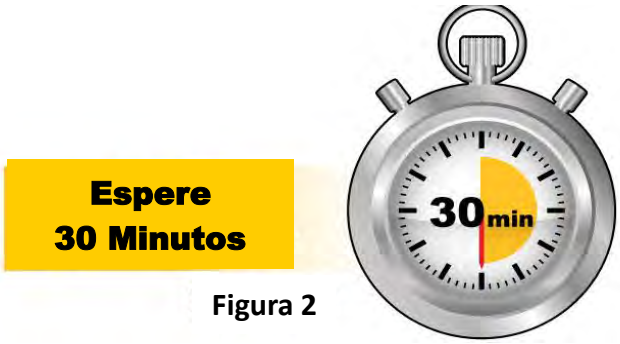


Figura 2

No entibie la jeringa prellenada de ninguna otra manera. Por ejemplo, no la entibie en un horno de microondas, con agua caliente o a la luz directa del sol.

- **No** remueva la cubierta de la aguja durante este paso.

Inspeccione la Solución de *BENLYSTA*

- Mire a través de la ventana para inspección para verificar que la solución de *BENLYSTA* es de incolora a color ligeramente amarillo. (Véase Figura 3)

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

Figura 3

- **No** la use si la Solución se ve turbia, descolorida o tiene partículas.

3. Seleccione y limpie el sitio para aplicar la inyección
Seleccione el sitio para aplicar la inyección

- Seleccione un sitio para aplicar la inyección (abdomen o muslo) como se ve en la Figura 4.

- Evite inyectar en el mismo sitio cada vez y en áreas donde la piel este sensible, dañada, enrojecida o endurecida.

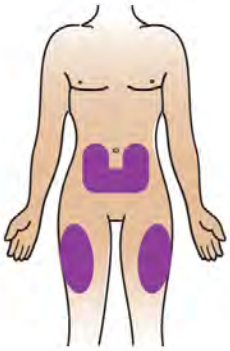


Figura 4

No inyecte a menos de 2 pulgadas (5 centímetros) de la cicatriz umbilical.

Limpie el sitio para aplicar la inyección

- Lávese las manos.

- Limpie el sitio para aplicar la inyección frotándola con una torunda con alcohol. Permita que la piel seque sola. (Véase Figura 5)

Figura 5

No toque esta área otra vez antes de aplicar la inyección.

4. Prepare la inyección

No remueva la cubierta de la aguja hasta inmediatamente antes de aplicar la inyección.

- Sostenga la jeringa prellenada por el cuerpo, y con la aguja alejada de usted. Remueva la cubierta de la aguja tirando de ella hacia fuera. (Véase Figura 6)

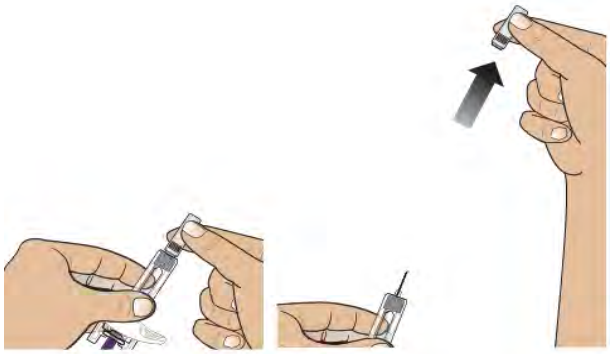


Figura 6

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

- **No** permita que la aguja toque superficie alguna.

- **No** expulse cualquier burbuja de aire de la jeringa prellenada.

- **No** coloque la cubierta de la aguja de regreso a la jeringa prellenada.

- **Mantenga sus manos lejos** del émbolo para evitar presionarlo antes de inyectar.

5. Inyecte *BENLYSTA*
Inserte la aguja

- Sostenga la jeringa prellenada en una mano y use su mano libre para suavemente pellizcar la piel alrededor del sitio de inyección. (Véase Figura 7)

- Inserte toda la aguja en el área pellizcada de la piel ligeramente angulada (45°) en un movimiento parecido a lanzar un dardo.

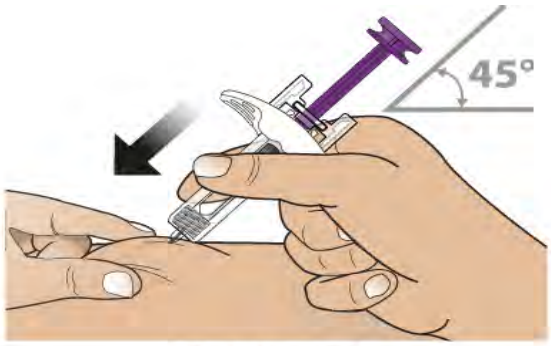


Figura 7

Después de que la aguja este insertada completamente, libere la piel pellizcada.

Complete la inyección

- Empuje totalmente el émbolo hacía abajo hasta que toda la Solución esté inyectada.(Véase Figura 8)

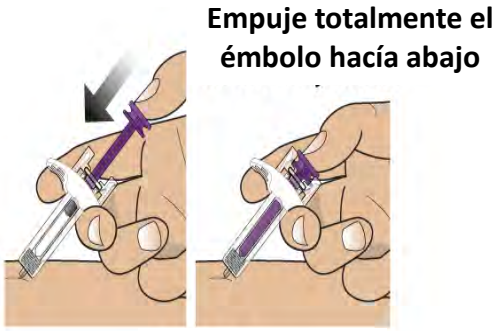


Figura 8

Manteniendo la jeringa en su posición, mueva lentamente el pulgar hacia atrás, permitiendo que el émbolo se eleve. La aguja subirá automáticamente dentro del protector. (Véase Figura 9)

Figura 9

6. Deseche e inspeccione

Deseche la jeringa usada

- Deseche la jeringa usada y la cubierta de la aguja en un contenedor con una tapa de cierre hermético.
- Pregunte a su doctor o farmacéutico para instrucciones acerca de como disponer adecuadamente una jeringa usada o un contenedor con jeringas usadas.
- **No** recicle o deseche la jeringa usada o el contenedor con jeringas usadas en su basura doméstica.

Inspeccione el sitio de inyección

- Puede haber una pequeña cantidad de sangre en el sitio de la inyección. Si se requiere, presione con una torunda o gasa sobre el sitio de la inyección.

- **No** frote el sitio de la inyección.

INSTRUCCIONES DE USO
Una vez a la semana
***BENLYSTA* inyector prellenado (auto-inyector)**
(belimumab)

Siga estas instrucciones acerca de como usar el inyector prellenado. No seguir estas instrucciones puede afectar el adecuado funcionamiento del inyector prellenado. Usted también debería recibir entrenamiento acerca de como usar ele inyector prellenado. *BENLYSTA* es para uso **subcutáneo únicamente**.

Importante Información de Almacenamiento

- Manténgase en refrigeración hasta 30 minutos antes de usar.
- Manténgase dentro del empaque para protegerlo de la luz.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- **No** congelar.
- No lo use si se ha dejado a la temperatura ambiente por más de 12 horas.

Precauciones Importantes

- Use el inyector prellenado sólo una vez y deséchese.
- **No** comparta su *BENLYSTA* inyector prellenado con otra persona.
- **No** lo agite.
- **No** lo use si lo ha dejado caer en una superficie dura.
- **No** quite el protector de la aguja sino hasta inmediatamente antes de la inyección.

Partes del *BENLYSTA* inyector prellenado

Insumos necesarios para la inyección

1 Obtención y verificación de insumos

Obtención de insumos

Extraiga una bandeja sellada conteniendo un inyector prellenado del refrigerador.

- En una superficie disponible, bien iluminada y limpia coloque los siguientes insumos para tenerlos al alcance:

  - Inyector prellenado de *BENLYSTA*

  - Gasa con alcohol (no incluida)

- Gasa o copo de algodón (no incluida)
- Contenedor con una tapa de cierre hermético para desechar el inyector (no incluida)

- **No** proceda con la inyección si no tiene todos los insumos enlistados.

Verifique la fecha de caducidad

- Remueva la película de la bandeja y retire el inyector prellenado.
- Verifique la fecha de caducidad del inyector prellenado. (Véase Figura 1)

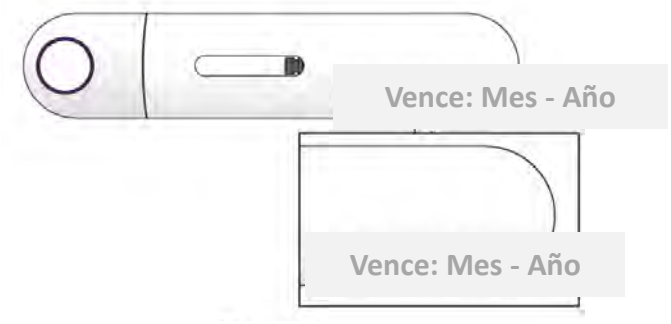


Figura 1

No la use si ha pasado la fecha de caducidad

2. Prepare e inspeccione el inyector prellenado *BENLYSTA*
Permita que tome la temperatura ambiente

- Permita que el inyector prellenado permanezca a la temperatura ambiente por 30 minutos.(Véase Figura 2)

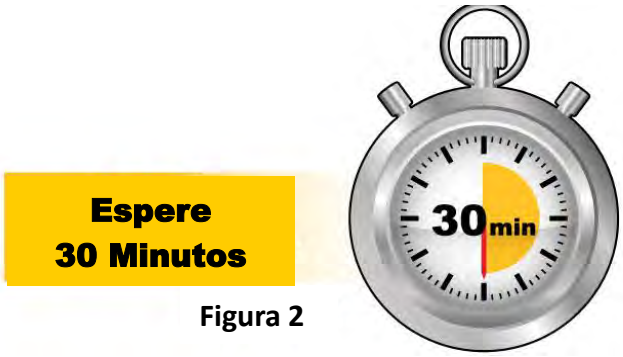


Figura 2

No entibie el inyector prellenado de ninguna otra manera. Por ejemplo, no lo entibie en un horno de microondas, con agua caliente o a la luz directa del sol.

- **No** remueva la cubierta de la aguja durante este paso.

Inspeccione la solución de *BENLYSTA*

- Mire a través de la ventana para inspección para verificar que la solución de *BENLYSTA* es de incolora a color ligeramente amarillo. (Véase Figura 3)

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

Figura 3

- **No** la use si la solución se ve turbia, descolorida o tiene partículas.

3. Seleccione y limpie el sitio para aplicar la inyección
Seleccione el sitio para aplicar la inyección

- Seleccione un sitio para aplicar la inyección (abdomen o muslo) como se ve en la Figura 4.

- Evite inyectar en el mismo sitio cada vez y en áreas donde la piel este sensible, dañada, enrojecida o endurecida.

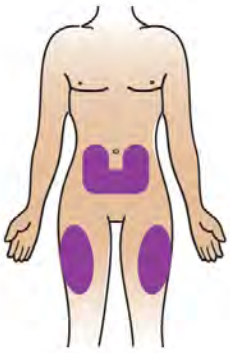


Figura 4

No inyecte a menos de 2 pulgadas (5 centímetros) de la cicatriz umbilical.
Limpie el sitio para aplicar la inyección

- Lávese las manos.

- Limpie el sitio para aplicar la inyección frotándola con una torunda con alcohol. Permita que la piel seque sola. (Véase Figura 5)

Figura 5

No toque esta área otra vez antes de aplicar la inyección.

4. Prepare la inyección
Remueva la tapa con anillo.

- **No** remueva la tapa con anillo hasta inmediatamente antes de aplicar la inyección.

- Remueva la tapa con anillo tirando de ella o girándola hacia fuera. La tapa con anillo puede ser extraído girándolo en el sentido de las agujas del reloj o en sentido o en la otra dirección. (Véase Figura 6)

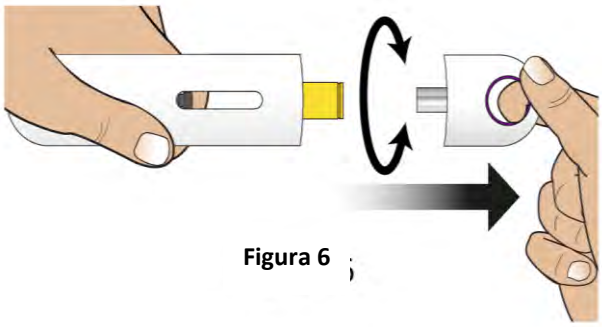


Figura 6

No regrese la tapa con anillo al inyector prellenado.
Posición del inyector prellenado *BENLYSTA*

- Mantenga el inyector prellenado cómodamente de manera que pueda ver la ventana de inspección. Esto es importante para que pueda confirmar una aplicación de dosis completa. (Véase Figura 7)

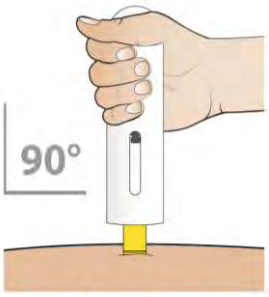


Figura 7

- Si se requiere, sostenga el sitio de inyección tirando o estirando la piel.

- Coloque el inyector prellenado directo sobre el sitio de inyección (en ángulo de 90 grados). Asegúrese que la cubierta dorada de la aguja este colocada plana sobre la piel.

5. Inyecte *BENLYSTA*
Inicie la inyección

- Presione firmemente el inyector totalmente hacia abajo en el sitio de inyección y manténgalo así.(Véase Figura 8)

Esto insertará la aguja e inicie la inyección.

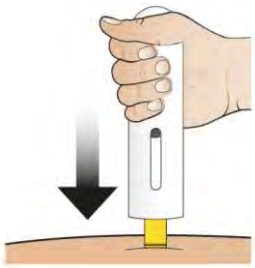


Figura 8

Puede escucharse un “primer chasquido” al inicio de la inyección y observe que el indicador de color morado empieza a moverse a través de la ventana para inspección. (Véase Figura 9)

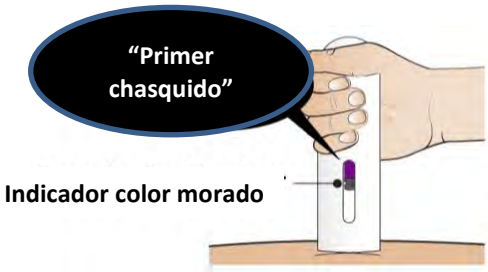


Figura 9

Complete la inyección
Mantenga el inyector hacia abajo hasta que vea que el indicador morado deja de moverse. Puede escucharse un "segundo chasquido" unos Segundo antes de que el indicador morado deje de moverse. (Véase Figura 10)

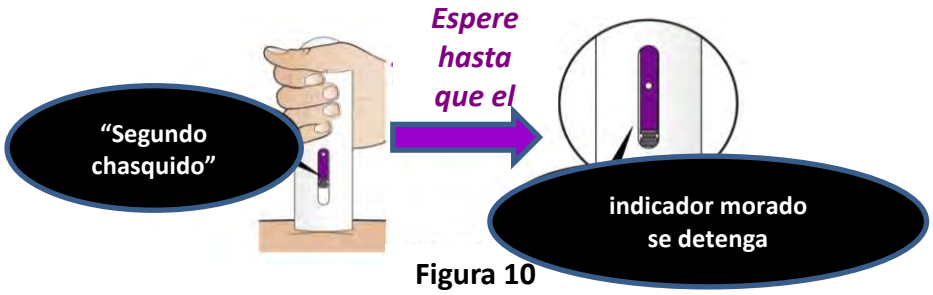


Figura 10

- El inyector puede tomar hasta 15 segundos para terminar.

- Cuando la inyección termine, levante el inyector del sitio de inyección.

6. Deseche e inspeccione
Deseche el inyector usado

- Deseche el inyector y la tapa con anillo en un contenedor con una tapa de cierre hermético.
- Pregunte a su doctor o farmacéutico para instrucciones acerca de como disponer adecuadamente un inyector usado o un contenedor con inyectores usados.
- **No** recicle o deseche el inyector usado o el contenedor con inyectores usados en su basura doméstica.

Inspeccione el sitio de inyección

- Puede haber una pequeña cantidad de sangre en el sitio de la inyección. Si se requiere, presione con una torunda o gasa sobre el sitio de la inyección.

- **No** frote el sitio de la inyección.

Número de versión: GDS15/IPI02

Las marcas registradas son propiedad o están autorizadas por el grupo de compañías de GSK.