

BENLYSTA
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Pó liófilo injetável
120mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta®
belimumab

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa.

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

USO INTRAVENOSO.

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola de 120 mg contém:

belimumab.....120 mg

excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco ampola de 400 mg contém:

belimumab.....400 mg

excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

*Excipientes: ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio diidratado, sacarose, polissorbato 80.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

Estudo 2 e Estudo 3

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

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

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

A mediana de idade dos pacientes nos dois estudos foi de 37 anos (faixa: 18 a 73 anos) e a maioria (94%) eram mulheres. À triagem, os pacientes foram estratificados por gravidade da doença com base na pontuação SELENA-SLEDAI (menor do que ou igual a 9 vs. maior do que ou igual a 10), nível de proteinúria (menor do que 2 g por 24 h vs. maior do que ou igual a 2 g por 24 h) e raça, e a seguir foram randomicamente designados para receber belimumab 1 mg/kg, belimumab 10 mg/kg ou placebo, mantendo o tratamento padrão. Os pacientes receberam a medicação por via intravenosa em um período de uma hora, nos dias 0, 14, 28 e, a seguir, a cada 28 dias por 48 ou 72 semanas.

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

- redução maior do que ou igual a 4 pontos na pontuação SELENA-SLEDAI; e
- nenhuma pontuação de domínio de órgão A do British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) ou duas novas pontuações de domínio de órgão B do

BILAG; e

- nenhum agravamento (aumento menor do que 0,30 pontos) na pontuação de Avaliação Global do Médico (PGA, Physician's Global Assessment).

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

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

Tabela 1: Taxa de resposta na semana 52

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

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

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

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

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

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

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

Subgrupo	Anti-dsDNA positivo e baixo complemento	
Dados combinados BLISS-76 e BLISS-52	Placebo (n=287)	belimumabe 10 mg/kg (n=305)
Taxa de resposta <i>systemic lupus erythematosus responder index</i> (SRI) na semana 52 (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	31,7	51,5 (p<0,0001) 19,8
Taxa de resposta SRI (excluindo complemento e alterações anti-dsDNA) na semana 52 (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	28,9	46,2 (p<0,0001) 17,3
<i>Flares</i> graves acima de 52 semanas: Pacientes apresentando <i>flare</i> grave (%) Diferença de tratamento observada vs placebo (%) Tempo para <i>flare</i> grave [razão de risco (95% CI)]	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44, 0,85) (p=0,0038)
Redução de prednisona de 25% basal para \leq 7,5 mg/dia durante as semanas 40 a 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,1519)
Diferença de tratamento observada vs placebo (%)		6,3
Melhoria na pontuação FACIT-fatiga basal na semana 52 (média): Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	1,99	4,21 (p=0,0039) 2,21
Estudo BLISS-76 apenas	Placebo (n=131)	belimumabe 10 mg/kg (n=134)
Taxa de resposta SRI na semana 76 (%): Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	27,5	39,6 (p=0,0160) 12,1

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

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

Efeito em pacientes negros

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

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

O belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1λ totalmente humano que se liga especificamente ao BLyS solúvel humano e inibe sua atividade biológica. O belimumabe não se liga diretamente às células B, mas, pela ligação ao BLyS, inibe a sobrevida das células B, inclusive as autorreativas, e reduz a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de imunoglobulina.

Efeito farmacodinâmico

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

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

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

Imunogenicidade

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

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

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos detalhados abaixo se baseiam nas estimativas de parâmetros de população específicas de 563 pacientes que receberam 10 mg/kg de belimumabe em dois estudos de fase III.

Absorção

O belimumabe é administrado por infusão intravenosa. Observaram-se suas concentrações séricas máximas, de modo geral, ao término da infusão ou logo após. A concentração sérica máxima foi de 313 microgramas/mL, com base na simulação do perfil de concentração-tempo, empregando-se os valores paramétricos típicos do modelo farmacocinético da população.

Distribuição

O belimumabe se distribui nos tecidos com volume geral de distribuição de 5,29 litros.

Metabolismo

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

Eliminação

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

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

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

Grupos de pacientes especiais

Idosos

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

Crianças e adolescentes

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis sobre pacientes pediátricos.

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Outras características dos pacientes

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante com outras terapias biológicas e ciclofosfamida

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

Reações à infusão e hipersensibilidade

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

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

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

Risco de infecções

Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação de belimumabe pode aumentar o risco potencial para o desenvolvimento de infecções. Os pacientes que desenvolverem uma infecção durante o tratamento com belimumabe devem ser monitorados rigorosamente.

Os médicos devem ter cuidado ao considerar o uso de belimumabe no caso de pacientes com infecções crônicas. Aqueles que recebem qualquer tratamento para infecção crônica não devem iniciar a terapia com belimumabe.

Em estudos clínicos, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções ocorridas em pelo menos 3% dos pacientes recebendo belimumabe e pelo menos 1% mais frequente do que em pacientes recebendo placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite e gastroenterite viral. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), inclusive fatais, e que resultaram em déficits neurológicos têm sido relatados em pacientes com LES que receberam farmacoterapia imunossupressora, incluindo belimumabe. Um diagnóstico de LMP deve ser considerado para qualquer paciente que apresente sinais e sintomas neurológicos de início recente ou com degeneração. O paciente deve ser encaminhado para um neurologista ou outro especialista para avaliação e, caso a PML seja confirmada, deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora, incluindo belimumabe.

Riscos de neoplasias

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

Imunização

Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados sobre transmissão secundária de infecção de pessoas que recebem vacinas de vírus vivos para os pacientes que tomam belimumabe. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações. Não se conhece a eficácia da vacinação concorrente nos pacientes que recebem belimumabe. Dados limitados sugerem que belimumabe não afeta significativamente a capacidade de manter resposta imunológica protetora às imunizações recebidas antes de sua administração.

Mortalidade

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

Raça

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

Depressão

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

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

Os pacientes devem ser monitorados durante a administração de **Benlysta®** e, por tempo apropriado, após o término do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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

Gravidez e lactação

Fertilidade

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

Gravidez

Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados. Não se realizaram estudos formais. Os anticorpos da imunoglobulina G (IgG), inclusive o belimumabe, podem atravessar a barreira placentária. Só se deve usar belimumabe durante a gravidez se o possível benefício para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

As mulheres com possibilidade de engravidar devem tomar precauções para evitar a concepção durante o tratamento com belimumabe. Devem adotar os métodos anticoncepcionais adequados ao longo de toda a terapia com belimumabe e durante pelo menos quatro meses após a conclusão do último tratamento com esse agente.

As experiências com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos nem indiretos relativos a toxicidade materna, gravidez ou desenvolvimento embrionofetal. Os achados relacionados com o tratamento se limitaram a reduções reversíveis das células B em macacos lactentes.

Lactação

Não há dados referentes à excreção de belimumabe no leite humano nem à absorção sistêmica desse fármaco após a ingestão. No entanto, o belimumabe foi excretado no leite de macacas da espécie *Macaca fascicularis*.

Não se estabeleceu a segurança de belimumabe durante a lactação. Como os anticorpos maternos são excretados no leite, recomenda-se que a decisão de interromper a lactação ou de suspender o tratamento com belimumabe seja tomada levando-se em consideração a importância da amamentação materna para o lactente e da medicação para a mãe.

Categoria B de risco na gravidez.

Esta medicamento não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizaram estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

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

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

Solução reconstituída:

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

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso e manuseio

Como reconstituir Benlysta®

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

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

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

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

Não agitar a solução reconstituída.

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

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

Antes de diluir Benlysta®

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

Como diluir a solução para infusão

O produto reconstituído é diluído até o volume de 250 mL, com solução salina normal a 0,9%, para infusão intravenosa.

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

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

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

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

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

Como administrar a solução diluída

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

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

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

Posologia

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

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

A infusão de **Benlysta**® deve ser feita durante o período de 1 hora.

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

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

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

Pré-medicação

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

Adultos

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

Crianças

Não há estudos sobre belimumabe em pacientes de menos de 18 anos de idade. Não existem dados sobre segurança e eficácia do uso de belimumabe nessa faixa etária.

Idosos

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

Insuficiência renal

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

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

Insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

A segurança do belimumabe no tratamento de pacientes com LES foi avaliada em três estudos controlados com placebo.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao belimumabe de 674 pacientes com LES, inclusive 472 expostos por até 52 semanas. Os pacientes receberam belimumabe 10 mg/kg por via intravenosa pelo período de 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e, a seguir, a cada 28 dias durante 52 semanas.

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

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

Reações muito comuns (>1/10): infecções (não-oportunistas).

Reações comuns (>1/100 e <1/10): reação de hipersensibilidade*, pirexia, reação relacionada à infusão*.

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

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

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

Infecções: em estudos clínicos, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções ocorridas em pelo menos 3% dos pacientes recebendo belimumabe e pelo menos 1% mais frequente do que em pacientes recebendo placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite e gastroenterite viral. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica sobre superdosagem de belimumabe.

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

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18.875

Fabricado por: Hospira, Inc.

1776 North Centennial Drive, Mc Pherson, Kansas – Estados Unidos.

Embaldado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

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

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Benlysta_inj_GDS11_L0396

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

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
23/05/2013	0411596131	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? - Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Reações adversas	VP e VPS	120 mg po liof inj ct fa vd inc e 400 mg po liof inj ct fa vd inc
17/01/2014	0040205142	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres legais - O que devo saber antes de usar este medicamento?: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) - Advertências e precauções: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)	VP e VPS	120 mg po liof inj ct fa vd inc e 400 mg po liof inj ct fa vd inc
02/05/2014	0333857146	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres Legais	VP e VPS	120 mg po liof inj ct fa vd inc e 400 mg po liof inj ct fa vd inc

15/04/2015	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2014	0131925/14-6	10408 – PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do Prazo de Validade do Produto Terminado	16/03/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	120 mg po liof inj ct fa vd inc e 400 mg po liof inj ct fa vd inc
------------	---------------	---	------------	--------------	---	------------	---	-----	---