

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta[®]
belimumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável

Benlysta[®] é apresentado em embalagens com 1 ou 4 seringas preenchidas ou canetas aplicadoras que contém 200 mg de belimumabe (200 mg/mL).

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida ou caneta aplicadora de 200 mg contém:

belimumabe.....200 mg
excipientes*.....q.s.p 1 mL

***Excipientes:** cloridrato de arginina, histidina, monoclórato de histidina, polissorbato 80, cloreto de sódio e água para injetáveis.

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, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores.

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 do belimumabe administrado por via subcutânea foi avaliada em um estudo Fase III de 52 semanas, randomizado, duplo cego, placebo controlado (HGS1006-C1115; BEL112341) realizado em 836 pacientes com diagnóstico clínico de LES, de acordo com os critérios de classificação da *American College of Rheumatology*. Os pacientes elegíveis apresentavam LES isoladamente, com um índice de SELENA SLEDAI maior ou igual a 8 e com resultados de testes de anticorpos antinucleares positivos (FAN ou anti-dsDNA) (título de FAN maior ou igual a 1:80 e / ou anti-dsDNA maior ou igual a 30 unidades/mL) no screening. Os pacientes estavam em um regime de tratamento de LES estável (tratamento padrão) consistindo de qualquer um dos seguintes (monoterapia ou em combinação): corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais ou outros imunossuppressores. Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem lúpus ativo severo do sistema nervoso central ou nefrite lúpica severa ativa, se tivessem recebido outro agente biológico investigacional nos 3 meses anteriores ao estudo, ou se tivessem uma resposta positiva ao teste de anticorpos contra HIV, antígeno de superfície da hepatite B ou anticorpo contra hepatite C.

Este estudo foi conduzido nos EUA, América do Sul, Europa e Ásia. A idade média dos pacientes foi de 37 anos (faixa de 18 a 77 anos) e a maioria (94%) era do sexo feminino. Os pacientes foram randomizados em uma proporção 2:1 para receber belimumabe 200 mg ou placebo subcutaneamente uma vez por semana durante 52 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi uma avaliação composta (Índice de Respondedores com LES) que definiu a resposta como cumprindo cada um dos seguintes critérios na Semana 52 em comparação com a linha basal: uma redução maior ou igual a 4 pontos na escala SELENA SLEDAI; nenhum novo órgão acometido do Grupo A do BILAG (Grupo de Avaliação do Lúpus das Ilhas Britânicas) ou menos de 2 órgãos acometidos do Grupo B do BILAG e nenhuma piora (aumento de menos de 0,30 pontos) na escala de Avaliação Global do Médico (PGA).

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

Os desfechos secundários de eficácia incluíram o tempo para o primeiro *flare* severo (medidos pelo Índice de *flares* de LES SELENA-SLEDAI Modificado) e a proporção de pacientes cuja dose média de prednisona foi reduzida em $\geq 25\%$ da linha basal para $\leq 7,5$ mg/dia durante as semanas 40 até 52. Um desfecho final de saúde incluiu a mudança média na Avaliação Funcional da Terapia da Doença Crônica (FACIT)- Escala de fadiga na semana 52.

O belimumabe produziu melhorias significativas no Índice de Respondedores com LES, bem como na pontuação SELENA SLEDAI individualmente, ver Tabela 1.

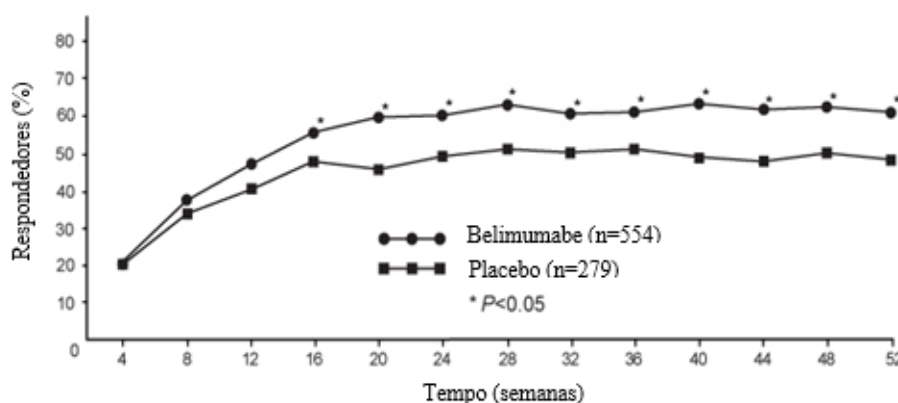
Tabela 1: Taxa de Resposta na Semana 52

Resposta	Placebo (n=279)	Belimumabe (200 mg SC semanalmente) (n=554)

Índice de Respondedores com LES	48.4%	61.4% (P=0.0006)
Componentes do Índice de Respondedores com LES		
Porcentagem de pacientes com redução na pontuação SELENA-SLEDAI ≥ 4	49.1%	62.3% (P=0.0005)
Porcentagem de pacientes com nenhuma piora segundo o index BILAG	74.2%	80.9% (P=0.0305)
Porcentagem de pacientes com nenhuma piora segundo PGA	72.8%	81.2% (P=0.0061)

As diferenças entre os grupos de tratamento foram evidentes na semana 16 e mantidas até a semana 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporção de Respondedores SRI por Visita



Um *flare* severo no LES foi definido pelo Índice de *flares* de LES SELENA-SLEDAI Modificado, onde a modificação exclui as agudizações graves que são desencadeados por um aumento superior a 12 na pontuação SELENA SLEDAI. O risco de *flares* graves foi reduzido em 49% durante o período de 52 semanas de observação no grupo que recebeu belimumabe em comparação com o grupo que recebeu placebo (taxa de risco = 0,51; P = 0,0004). Dos pacientes que sofreram um *flare* grave, o tempo médio para o primeiro *flare* grave aparecer foi maior no paciente que recebeu belimumabe em comparação com o placebo (171 dias vs. 118 dias).

Na linha basal, 60% dos pacientes estavam recebendo prednisona em doses > 7,5 mg/dia (ou equivalente). Neste grupo, 18,2% dos pacientes que receberam belimumabe reduziram sua dose média de prednisona em pelo menos 25% para $\leq 7,5$ mg/dia durante a semana 40 até a semana 52 em comparação com 11,9% dos pacientes que receberam placebo. No entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa (P = 0,0732).

Belimumabe demonstrou melhora na fadiga em comparação com o placebo, conforme medido pela escala FACIT-fadiga. A melhora média na escala FACIT-fadiga desde a linha basal até a semana 52 foi significativamente maior com belimumabe (4,4) em comparação com o placebo (2,7); (P = 0,0130). Entre os pacientes que receberam belimumabe, 44,4% dos pacientes apresentaram melhora na escala FACIT-fadiga que excede a diferença clínica minimamente importante (melhora maior ou igual a 4) na semana 52 em comparação com 36,1% dos pacientes que receberam placebo (P = 0,0245).

A análise do subgrupo do desfecho primário demonstrou maior benefício observado em pacientes com maior atividade da doença na linha basal, incluindo pacientes com pontuação SELENA SLEDAI maior ou igual a 10 ou pacientes que necessitam de esteroides para controlar sua doença ou pacientes com níveis baixos de complemento (C3/C4).

Um grupo sorologicamente ativo adicional, previamente identificado, composto por pacientes com baixo complemento e anti-dsDNA positivo na linha basal, também demonstraram uma maior resposta relativa, ver Tabela 2 para os resultados deste exemplo de um grupo de atividade da doença mais elevada.

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

Subgrupo	Anti-dsDNA positivo E baixo complemento	
	Placebo	Belimumabe 200 mg SC semanalmente

Resposta SRI relativa na semana 52 (%) Diferença observada entre tratamento vs placebo (%)	(n=108) 47.2	(n=246) 64.6 (P=0.0014) 17.41
<i>Flares</i> graves após 52 semanas: Pacientes que apresentaram <i>flares</i> graves (%) Diferença observada entre tratamento vs placebo (%) Tempo médio até <i>flare</i> grave aparecer [Hazard ratio (95% IC)]	(n=108) 31.5	(n=248) 14.1 17.4 0.38 (0.24, 0.61) (P<0.0001)
Redução da administração de prednisona de $\geq 25\%$ da linha basal até ≤ 7.5 mg/dia durante a semana 40 até a semana 52 (%) Diferença observada entre tratamento vs placebo (%)	(n=70) 11.4	(n=164) 20.7 (P=0.0844) 9.3
Melhora na pontuação FACIT-fadiga da linha basal até a semana 52 (média): Diferença observada entre tratamento vs placebo	(n=108) 2.4	(n=248) 4.6 (P=0.0324) 2.1

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L04AA26

Mecanismo de ação

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

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

Efeito farmacodinâmico

As reduções nos níveis elevados de IgG no soro e nos anticorpos anti-dsDNA foram observados já na semana 8 e na semana 4, respectivamente, e continuaram até a semana 52. Os níveis médios de IgG na semana 52 foram reduzidos em 11% nos pacientes que receberam belimumabe em comparação com um aumento de 0,7% em pacientes que receberam placebo. Em pacientes com anticorpos anti-dsDNA na linha base, os níveis medianos de anticorpos anti-dsDNA na semana 52 foram reduzidos em 56% dos pacientes que receberam belimumabe comparados a redução em 41% dos pacientes que receberam placebo. Em pacientes com anticorpos anti-dsDNA na linha base, na semana 52, 18% dos pacientes tratados com belimumabe se converteram em anti-dsDNA negativo, comparados a 15% dos pacientes que receberam placebo.

Em pacientes com baixos níveis de sistema complemento na linha basal, o tratamento com belimumabe resultou em aumento do complemento C3 e C4 que foram observados já na semana 12 e continuaram até a semana 52. Na semana 52, os níveis de C3 e C4 se normalizaram em 42% e 53 % dos pacientes que receberam belimumabe em comparação com 21% e 20% dos pacientes que receberam placebo.

O alvo do belimumabe, BLyS, é uma citocina crítica para a sobrevivência, diferenciação e proliferação das células B. O belimumabe reduziu de forma significativa as células B transicionais, *naive*, plasmáticas e o subconjunto de células B de LES na semana 52. As reduções nas células B *naives* e de transição, bem como do subconjunto de células B de LES foram observados já na semana 8. As células de memória aumentaram inicialmente e diminuíram lentamente em relação aos níveis basais na semana 52.

Imunogenicidade

Em estudo de fase III com belimumabe 200 mg administrado por via subcutânea, amostras de soro de mais de 550 pacientes com LES foram testadas; nenhum anticorpo antibelimumabe foi detectado durante ou após o tratamento.

A presença de anticorpos antibelimumabe foi relativamente incomum em pacientes tratados com belimumabe, não sendo possível concluir sobre o efeito da imunogenicidade da farmacocinética de belimumabe devido ao baixo número de indivíduos positivos para anticorpos antibelimumabe.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos abaixo são baseados em estimativas de parâmetros populacionais de 661 indivíduos, constituídos por 554 pacientes com LES e 107 indivíduos saudáveis, que receberam belimumabe por via subcutânea.

Absorção

Após a administração subcutânea, a concentração sérica máxima (C_{\max}) de belimumabe em estado de equilíbrio foi de 108 $\mu\text{g/mL}$ e o tempo para se atingir a C_{\max} em estado de equilíbrio após a administração (T_{\max}) foi de 2,6 dias. A biodisponibilidade do belimumabe foi de aproximadamente 74%.

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

Após administração subcutânea, o belimumabe teve uma meia vida terminal de 18,3 dias. A meia vida de distribuição foi de 1,1 dia. Para administração subcutânea, o declínio bifásico observado com belimumabe intravenoso foi mascarado pela fase de absorção lenta. A depuração sistêmica foi de 204 mL/dia.

Transição de administração de Benlysta® intravenoso para subcutâneo

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

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 administrado intravenoso ou subcutaneamente (com base nos resultados da análise farmacocinética da população). Tampouco uma ampla gama de outras comicações (anti-inflamatórios não esteroides, aspirina e inibidores da HMG-CoA redutase) influenciou significativamente a farmacocinética do belimumabe. A coadministração de esteroides e de inibidores da ECA resultou em aumento estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise farmacocinética para administração intravenosa mas não para administração subcutânea. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica para belimumabe administrado intravenosamente 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. 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 administrado tanto por via intravenosa quanto por via subcutânea 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). Após administração intravenosa de belimumabe, a proteinúria (maior do que ou igual a 2 g/dia) aumentou a depuração do belimumabe e reduzido o *clearance* de creatinina. Efeitos similares foram observados para a administração subcutânea de belimumabe, entretanto, os dados não foram estatisticamente significativos. Esses efeitos estavam dentro da faixa prevista de variabilidade para administração de belimumabe intravenoso e subcutâneo. Portanto, não se recomenda ajuste de dose para pacientes com diminuição da função renal.

Insuficiência hepática

Não foram realizados 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 administrado por via subcutânea. Os efeitos do tamanho corporal sobre a exposição ao belimumabe administrado por via intravenosa são explicáveis pela dose normalizada pelo peso. Os efeitos do peso corporal e do IMC na exposição ao belimumabe após administração subcutânea não foram considerados clinicamente significativos. Não houve impacto significativo na eficácia ou na segurança com base no peso. Portanto, não é recomendado nenhum ajuste da dose.

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 sistêmicas relacionadas à injeção e hipersensibilidade

A administração de belimumabe pode resultar em reações sistêmicas relacionadas à injeção e hipersensibilidade, que podem ser graves ou 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).

As reações sistêmicas relacionadas a injeção ocorreram com mais frequência com as primeiras duas doses e tenderam a diminuir com as doses subsequentes. Tem sido observado o atraso no início das reações de hipersensibilidade aguda. Os pacientes tratados com **Benlysta**[®] devem estar cientes do risco potencial, dos sinais e sintomas e da importância de procurar atendimento médico imediatamente. Dentre os sintomas podem estar presentes reação anafilática, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispnéia. Reações do tipo tardias de hipersensibilidade não agudas podem também acontecer e incluir sintomas como *rash*, erupções cutâneas, náusea, fadiga, mialgia, dor de cabeça e edema facial.

Risco de infecções

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

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

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

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

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

Riscos de neoplasias

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

Imunização

Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados sobre transmissão secundária de infecção de pessoas que recebem vacinas de vírus vivos para os pacientes que tomam belimumabe. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações. Entretanto, num estudo de avaliação da resposta à vacina pneumocócica 23-valente, respostas imunitárias gerais para os diferentes sorotipos foram semelhantes em pacientes com LES recebendo **Benlysta**[®] em comparação aos que não estavam recebendo tratamento no momento da vacinação.

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

Mortalidade

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

Raça

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

Depressão e Suicídio

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

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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

Gravidez e lactação

Fertilidade

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

Gravidez

Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados. Não se realizaram estudos formais. Os anticorpos da imunoglobulina G (IgG), inclusive o belimumabe, podem atravessar a placenta. Só se deve usar belimumabe durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto. Se a prevenção da gravidez for mandatória, mulheres férteis devem adotar os métodos anticoncepcionais adequados ao longo de toda a terapia com belimumabe e durante pelo menos quatro meses após a conclusão do último tratamento com esse agente. As experiências com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos nem indiretos relativos a toxicidade materna, gravidez ou desenvolvimento embrionário. Os achados relacionados com o tratamento se limitaram a reduções reversíveis das células B em macacos lactentes. Dependendo dos resultados obtidos durante o monitoramento dos filhos de mães tratadas para a redução de células B, considerar o adiamento da vacinação infantil com vacinas de vírus vivos. Já que, a redução de células B em crianças também pode interferir com a resposta a imunizações (ver Advertências e Precauções).

Lactação

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

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser 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 (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 36 meses, a contar da data de fabricação.

A seringa preenchida ou caneta aplicadora devem ser administradas em até 12 horas após abertura da embalagem. Descartar caso não seja administrada em 12 horas.

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 uma solução clara a opalescente, incolor a amarelo pálido.

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

A seringa preenchida ou caneta aplicadora deve ser usada apenas uma vez e depois descartada.

A seringa preenchida ou caneta aplicadora não deve ser compartilhada entre usuários.

A seringa preenchida ou caneta aplicadora não deverá ser utilizada se cair em uma superfície dura (ex.: cair no chão).

Não agitar.

A tampa da agulha da seringa preenchida ou da caneta aplicadora deve ser removida apenas no momento logo antes da injeção. Uma vez removida, a tampa da agulha da seringa preenchida ou da caneta aplicadora não deverá ser recolocada, inclusive após a aplicação.

Benlysta® seringa preenchida:

1. Reunião e verificação dos materiais

Retire uma embalagem contendo uma seringa preenchida do refrigerador.

Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e separe os seguintes materiais:

- Seringa preenchida de Benlysta
- Algodão com álcool
- Almofada de gaze ou bola de algodão
- Recipiente com tampa bem ajustada para o descarte de seringas.

Não execute a injeção se não tiver todos os materiais listados.

Verifique a data de validade da seringa preenchida. Não utilizar de o prazo de validade estiver vencido.

2. Prepare e inspecione a seringa preenchida

Deixar a seringa preenchida em temperatura ambiente por 30 minutos.

Não aquecer a seringa preenchida de qualquer outra forma. Por exemplo, não aqueça em forno de micro-ondas, água quente ou luz solar direta. Não remova a tampa da agulha durante esta etapa.

Inspeccione a solução através da janela de inspeção que deve apresentar coloração incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter uma ou mais bolhas de ar.

Não utilize se a solução estiver turva, apresentar cor diferente ou partículas.

3. Escolha e limpe o local da injeção (abdômen ou coxa)

Evite injetar no mesmo local e em áreas onde a pele seja mais macia, esteja machucada, vermelha ou endurecida. Não injetar dentro de 5 centímetros do umbigo.

Lavar as mãos e limpar o local da injeção com algodão com álcool. Deixar a pele secar ao ar. Não toque nesta área novamente antes de administrar a injeção.

4. Prepare-se para a injeção

Não remova a tampa da agulha até imediatamente antes da injeção.

Segure a seringa preenchida pelo corpo e com a agulha voltada na sua direção. Remova a tampa da agulha, puxando-a.

É normal ver uma gota de líquido no final da agulha. Não deixe a agulha tocar em nenhuma superfície.

Não tente eliminar quaisquer bolhas de ar da seringa preenchida. Não volte a colocar a tampa da agulha na seringa preenchida após a remoção da tampa.

Mantenha as mãos longe do êmbolo para evitar empurrá-lo antes da injeção.

5. Injeção

Segure a seringa preenchida com uma mão e use a mão livre para beliscar suavemente a pele em torno do local da injeção.

Inspira a agulha inteira na área comprimida da pele em um leve ângulo (45°) usando um movimento semelhante a um dardo.

Depois que a agulha estiver completamente inserida, solte a pele comprimida e complete a injeção. Empurre o êmbolo até ao fim, até toda a solução ser injetada.

Mantendo o seu apoio na seringa, mova lentamente o polegar para trás, permitindo que o êmbolo se eleve. A agulha subirá automaticamente na proteção da agulha.

6. Descarte e inspeção

Elimine a seringa usada e a tampa da agulha num recipiente com tampa. A seringa preenchida não deve ser fechada novamente após o seu uso (a tampa da agulha deve ser descartada separadamente no mesmo recipiente, sem que o dispositivo seja remontado).

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico para obter instruções sobre descartar adequadamente a seringa usada ou o recipiente de seringas usadas.

Não recicle nem jogue a seringa usada ou o recipiente de seringas usadas em lixo doméstico.

O material descartado deve ser mantido longe do alcance das crianças.

Inspeccione o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Se necessário, pressione com uma bola de algodão ou gaze no local da injeção.

Não esfregue o local da injeção.

Benlysta® caneta aplicadora:

1. Reunião e verificação dos materiais

Retire uma embalagem contendo uma caneta aplicadora do refrigerador.

Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e separe os seguintes materiais:

- Caneta aplicadora de Benlysta

- Algodão com álcool

- Almofada de gaze ou bola de algodão

- Recipiente com tampa bem ajustada para o descarte de seringas.

Não execute a injeção se não tiver todos os materiais listados.

Verifique a data de validade da seringa preenchida. Não utilizar de o prazo de validade estiver vencido.

2. Prepare e inspecione a caneta aplicadora

Deixar a caneta aplicadora em temperatura ambiente por 30 minutos.

Não aquecer a caneta aplicadora de qualquer outra forma. Por exemplo, não aqueça em forno de micro-ondas, água quente ou luz solar direta. Não remova a tampa da agulha durante esta etapa.

Inspeccione a solução através da janela de inspeção que deve apresentar coloração incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter uma ou mais bolhas de ar.

Não utilize se a solução estiver turva, apresentar cor diferente ou partículas.

3. Escolha e limpe o local da injeção (abdômen ou coxa)

Evite injetar no mesmo local e em áreas onde a pele seja mais macia, esteja machucada, vermelha ou endurecida. Não injetar dentro de 5 centímetros do umbigo.

Lavar as mãos e limpar o local da injeção com algodão com álcool. Deixar a pele secar ao ar. Não toque nesta área novamente antes de administrar a injeção.

4. Prepare-se para a injeção

Não remova a tampa da agulha até imediatamente antes da injeção.

Remova a tampa da agulha, puxando-a ou torcendo-a em qualquer sentido, horário ou anti-horário. Não coloque a tampa de volta após esta etapa.

Segure a caneta aplicadora confortavelmente de forma que possa ver a janela de inspeção para certificação de que a dose foi completada. Se necessário, firme o local da injeção puxando ou esticando a pele.

Posicione a caneta aplicadora diretamente sobre o local da injeção (ângulo de 90°). Certifique-se de que a proteção amarela da agulha esteja nivelada à pele.

5. Injeção

Pressione com firmeza a caneta aplicadora no local da injeção e mantenha-a no lugar para que a agulha seja inserida e injeção iniciada.

Será ouvido um "primeiro clique" no início da injeção e ver o indicador roxo começar a se mover através da janela de inspeção.

Continue segurando a caneta até verificar que o indicador roxo parou de se mover.

Será ouvido "segundo clique" alguns segundos antes que o indicador roxo pare de se mover.

A injeção pode levar até 15 segundos para ser concluída.

Quando a injeção estiver completa, levante a caneta do local da injeção.

6. Descarte e inspeção

Elimine a caneta aplicadora usada e a tampa num recipiente com tampa. A caneta aplicadora não deve ser fechada novamente após o seu uso (a tampa da caneta aplicadora deve ser descartada separadamente no mesmo recipiente, sem que o dispositivo seja remontado).

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico para obter instruções sobre como descartar adequadamente a caneta usada ou o recipiente de canetas usadas.

Não recicle nem jogue a caneta usada ou o recipiente de canetas usadas em lixo doméstico.

O material descartado deve ser mantido longe do alcance das crianças.

Inspeção o local da injeção

Podem haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Se necessário, pressione com uma bola de algodão ou gaze no local da injeção.

Não esfregue o local da injeção.

Posologia

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

As seringas preenchidas ou canetas aplicadoras não devem ser usadas para infusão intravenosa.

Recomenda-se que a primeira injeção subcutânea de **Benlysta**[®] ocorra sob a supervisão de um profissional de saúde. O profissional de saúde deve fornecer um treinamento adequado com relação à técnica de administração subcutânea e informações sobre sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade (ver Advertências e Precauções). O paciente pode proceder com a autoinjeção ou a administração de belimumabe subcutâneo pode ser feita pelo cuidador do paciente após o profissional de saúde determinar que é apropriado (ver Modo de Usar).

Benlysta[®] deve ser administrado como uma injeção subcutânea no abdômen ou na coxa. Ao injetar na mesma região, os pacientes devem ser aconselhados a usar um local de injeção diferente a cada semana; nunca administre as injeções em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura.

Se uma dose for perdida, esta deve ser administrada o mais rápido possível. Posteriormente, os pacientes podem retomar a administração no seu dia habitual, ou iniciar uma nova programação semanal a partir do dia em que a dose perdida foi administrada.

Se um paciente está sendo transferido da terapia intravenosa de para a terapia subcutânea com **Benlysta**[®], administre a primeira dose subcutânea de 1 a 4 semanas após a última dose intravenosa (ver Farmacocinética).

Adultos

O esquema posológico recomendado é de 200 mg uma vez por semana através de aplicação de injeção subcutânea no abdômen ou coxa, preferencialmente, no mesmo dia de cada semana.

Crianças

Não há estudos sobre belimumabe subcutâneo em pacientes menores de 18 anos de idade. Não existem dados sobre segurança e eficácia do uso de belimumabe subcutâneo 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 intravenosos pré-registro controlados com placebo, um estudo subcutâneo controlado com placebo e um estudo controlado com placebo de pós-comercialização.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao belimumabe de 674 pacientes com LES (10 mg/kg por via intravenosa pelo período de 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e, a seguir, a cada 28 dias durante 52 semanas) incluindo 472 expostos por 52 semanas e 556 pacientes expostos a belimumabe 200 mg por via subcutânea uma vez por semana por 52 semanas. Os dados de segurança apresentados incluem dados além da semana 52 em alguns pacientes. São incluídos também, os dados dos relatos pós-comercialização.

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

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

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

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

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

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

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

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

As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas ao belimumabe administrado por via subcutânea e que requerem descontinuação permanente do tratamento foram relatadas em 0,2% dos pacientes.

Infecções: em estudos clínicos pré-registro intravenosos, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes recebendo belimumabe e pelo menos 1% mais frequentemente do que em pacientes recebendo placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite, gastroenterite viral, pneumonia e celulite. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo; infecções oportunistas graves ocorreram em <1% e 0% destes pacientes, respectivamente. Algumas infecções foram graves ou fatais.

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

No estudo clínico subcutâneo, a incidência global de infecções foi de 55% no grupo que recebeu belimumabe e 57% no grupo que recebeu placebo. Somente a infecção bacteriana do trato urinário ocorreu em pelo menos 3% dos pacientes que receberam belimumabe e foi pelo menos 1% mais frequente que nos pacientes que receberam placebo. Ocorreram infecções graves em 4% dos pacientes que receberam belimumabe e em 5% dos pacientes que receberam placebo; as infecções oportunistas graves representaram 0,2% e 0% destes pacientes, respectivamente. Algumas infecções foram graves ou fatais.

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

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

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

Os estudos clínicos subcutâneos, que excluíram os pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos, eventos psiquiátricos sérios foram reportados em 0,2% (1/556) dos pacientes recebendo belimumabe e nenhum dos pacientes que receberam placebo. Não houve eventos graves relacionados à depressão ou suicídios relatados em ambos os grupos. No C-SSRS, 1,3% (7/554) dos pacientes que receberam belimumabe relataram ideação ou comportamento suicida e 0,7% (2/277) dos pacientes que receberam placebo.

Reações no local de injeção: no estudo clínico subcutâneo, a frequência das reações no local de injeção foi de 6,1% (34/556) e 2,5% (7/280) para pacientes que receberam belimumabe e placebo, respectivamente. Essas reações no local de injeção (mais comumente dor, eritema, hematoma, prurido e endurecimento) foram de severidade leve a moderada. A maioria não exigiu a descontinuação do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova via de administração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas

CRF-RJ N° 11641

Fabricado por: Glaxo Operations UK Ltd – Harmine Road – Barnard Castle – County Durham, DL12 8DT – Reino Unido

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



L1433_Benlysta_SC_inj_GDS016

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/05/2020.

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

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta[®]
belimumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável

Benlysta[®] é apresentado em embalagens com 1 ou 4 seringas preenchidas ou canetas aplicadoras que contêm 200 mg de **Benlysta**[®] em 1 mL (200 mg/mL).

USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida ou caneta aplicadora de 200 mg contém:

belimumabe.....200 mg
excipientes*.....q.s.p 1 mL

***Excipientes:** cloridrato de arginina, histidina, monoclórato de histidina, polissorbato 80, cloreto de sódio e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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, antimaláricos, AINEs ou outros imunossupressores.

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

- Caso tenha uma infecção de longa duração ou atual ou se frequentemente apresenta infecções seu médico decidirá se você pode tomar **Benlysta**[®].
- Caso você planeje se vacinar ou tenha sido vacinado (a) recentemente (nos últimos 30 dias) seu médico decidirá se você pode tomar **Benlysta**[®]. Certos tipos de vacinas não devem ser dadas antes ou durante o tratamento com **Benlysta**[®]. O médico decidirá caso você precise tomar uma vacina.
- Informe ao seu médico se você apresentar alguma infecção durante o tratamento com **Benlysta**[®].
- Informe ao seu médico se você for alérgico a outros medicamentos.
- Informe ao seu médico se você teve câncer.

Depressão e suicídio

Foram reportados casos de depressão, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio durante o tratamento com **Benlysta**[®]. Informe o seu médico se você tem um histórico dessas condições. Caso perceba novos ou piores sintomas, a qualquer momento:

- Informe ao seu médico ou vá direto para o hospital.

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

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

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

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

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

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

Gravidez e lactação

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

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

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Interações medicamentosas

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

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

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

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

Cuidados de armazenamento

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

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

A seringa preenchida ou caneta aplicadora devem ser administradas em até 12 horas após abertura da embalagem. Descartar caso não seja administrada em 12 horas.

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 uma solução clara a opalescente, incolor a amarelo pálido.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Benlysta[®] vem em uma seringa preenchida ou caneta aplicadora. Seu médico ou enfermeiro irá mostrar a você ou ao seu cuidador como administrar **Benlysta**[®]. Seu médico ou enfermeiro pode decidir que você ou seu cuidador podem administrar **Benlysta**[®]. Neste caso, você ou seu cuidador receberão treinamento sobre como injetar e quais são os sinais e sintomas das reações alérgicas (ver 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

Você ou o seu cuidador injetarão **Benlysta**[®] sob sua pele na área do estômago (abdômen) ou perna (coxa). Você ou seu cuidador podem injetar na mesma área de seu corpo a cada semana, mas não injetem exatamente no mesmo lugar toda vez. Você não deve dar injeções em áreas onde a pele seja macia, esteja machucada, vermelha ou endurecida.

A injeção subcutânea não deve ser injetada em uma veia (intravenosa).

Instruções de uso

A seringa preenchida ou caneta aplicadora deve ser usada apenas uma vez e depois descartada.

A seringa preenchida ou caneta aplicadora não deve ser compartilhada entre usuários.

A seringa preenchida ou caneta aplicadora não deverá ser utilizada se cair em uma superfície dura (ex.: cair no chão).

Não agitar.

A tampa da agulha da seringa preenchida ou da caneta aplicadora deve ser removida apenas no momento logo antes da injeção. Uma vez removida, a tampa da agulha da seringa preenchida ou da caneta aplicadora não deverá ser recolocada, inclusive após a aplicação.

Benlysta[®] seringa preenchida:

1. Reunião e verificação dos materiais

Retire uma embalagem contendo uma seringa preenchida do refrigerador.

Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e separe os seguintes materiais:

- Seringa preenchida de Benlysta
- Algodão com álcool
- Almofada de gaze ou bola de algodão
- Recipiente com tampa bem ajustada para o descarte de seringas.

Não execute a injeção se não tiver todos os materiais listados.

Verifique a data de validade da seringa preenchida. Não utilizar de o prazo de validade estiver vencido.

2. Prepare e inspecione a seringa preenchida

Deixar a seringa preenchida em temperatura ambiente por 30 minutos.

Não aquecer a seringa preenchida de qualquer outra forma. Por exemplo, não aqueça em forno de microondas, água quente ou luz solar direta. Não remova a tampa da agulha durante esta etapa.

Inspecione a solução através da janela de inspeção que deve apresentar coloração incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter uma ou mais bolhas de ar.

Não utilize se a solução estiver turva, apresentar cor diferente ou partículas.

3. Escolha e limpe o local da injeção (abdômen ou coxa)

Evite injetar no mesmo local e em áreas onde a pele seja mais macia, esteja machucada, vermelha ou endurecida. Não injetar dentro de 5 centímetros do umbigo.

Lavar as mãos e limpar o local da injeção com algodão com álcool. Deixar a pele secar ao ar. Não toque nesta área novamente antes de administrar a injeção.

4. Prepare-se para a injeção

Não remova a tampa da agulha até imediatamente antes da injeção.

Segure a seringa preenchida pelo corpo e com a agulha voltada na sua direção. Remova a tampa da agulha, puxando-a.

É normal ver uma gota de líquido no final da agulha. Não deixe a agulha tocar em nenhuma superfície.

Não tente eliminar quaisquer bolhas de ar da seringa preenchida. Não volte a colocar a tampa da agulha na seringa preenchida após a remoção da tampa.

Mantenha as mãos longe do êmbolo para evitar empurrá-lo antes da injeção.

5. Injeção

Segure a seringa preenchida com uma mão e use a mão livre para beliscar suavemente a pele em torno do local da injeção.

Insira a agulha inteira na área comprimida da pele em um leve ângulo (45°) usando um movimento semelhante a um dardo.

Depois que a agulha estiver completamente inserida, solte a pele comprimida e complete a injeção. Empurre o êmbolo até ao fim, até toda a solução ser injetada.

Mantendo o seu apoio na seringa, mova lentamente o polegar para trás, permitindo que o êmbolo se eleve. A agulha subirá automaticamente na proteção da agulha.

6. Descarte e inspeção

Elimine a seringa usada e a tampa da agulha num recipiente com tampa. A seringa preenchida não deve ser fechada novamente após o seu uso (a tampa da agulha deve ser descartada separadamente no mesmo recipiente, sem que o dispositivo seja remontado).

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico para obter instruções sobre como descartar adequadamente a seringa usada ou o recipiente de seringas usadas.

Não recicle nem jogue a seringa usada ou o recipiente de seringas usadas em lixo doméstico.

O material descartado deve ser mantido longe do alcance das crianças.

Inspeção o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Se necessário, pressione com uma bola de algodão ou gaze no local da injeção.

Não esfregue o local da injeção.

Benlysta® caneta aplicadora:

1. Reunião e verificação dos materiais

Retire uma embalagem contendo uma caneta aplicadora do refrigerador.

Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e separe os seguintes materiais:

- Caneta aplicadora de Benlysta
- Algodão com álcool
- Almofada de gaze ou bola de algodão
- Recipiente com tampa bem ajustada para o descarte de seringas.

Não execute a injeção se não tiver todos os materiais listados.

Verifique a data de validade da seringa preenchida. Não utilizar de o prazo de validade estiver vencido.

2. Prepare e inspecione a caneta aplicadora

Deixar a caneta aplicadora em temperatura ambiente por 30 minutos.

Não aquecer a caneta aplicadora de qualquer outra forma. Por exemplo, não aqueça em forno de microondas, água quente ou luz solar direta. Não remova a tampa da agulha durante esta etapa.

Inspeccione a solução através da janela de inspeção que deve apresentar coloração incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter uma ou mais bolhas de ar.

Não utilize se a solução estiver turva, apresentar cor diferente ou partículas.

3. Escolha e limpe o local da injeção (abdômen ou coxa)

Evite injetar no mesmo local e em áreas onde a pele seja mais macia, esteja machucada, vermelha ou endurecida. Não injetar dentro de 5 centímetros do umbigo.

Lavar as mãos e limpar o local da injeção com algodão com álcool. Deixar a pele secar ao ar. Não toque nesta área novamente antes de administrar a injeção.

4. Prepare-se para a injeção

Não remova a tampa da agulha até imediatamente antes da injeção.

Remova a tampa da agulha, puxando-a ou torcendo-a em qualquer sentido, horário ou anti-horário. Não coloque a tampa de volta após esta etapa.

Segure a caneta aplicadora confortavelmente de forma que possa ver a janela de inspeção para certificação de que a dose foi completada. Se necessário, firme o local da injeção puxando ou esticando a pele.

Posicione a caneta aplicadora diretamente sobre o local da injeção (ângulo de 90°). Certifique-se de que a proteção amarela da agulha esteja nivelada à pele.

5. Injeção

Pressione com firmeza a caneta aplicadora no local da injeção e mantenha-a no lugar para que a agulha seja inserida e injeção iniciada.

Será ouvido um “primeiro clique” no início da injeção e ver o indicador roxo começar a se mover através da janela de inspeção. Continue segurando a caneta até verificar que o indicador roxo parou de se mover.

Será ouvido "segundo clique" alguns segundos antes que o indicador roxo pare de se mover.

A injeção pode levar até 15 segundos para ser concluída.

Quando a injeção estiver completa, levante a caneta do local da injeção.

6. Descarte e inspeção

Elimine a caneta aplicadora usada e a tampa num recipiente com tampa. A caneta aplicadora não deve ser fechada novamente após o seu uso (a tampa da caneta aplicadora deve ser descartada separadamente no mesmo recipiente, sem que o dispositivo seja remontado).

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico para obter instruções sobre como descartar adequadamente a caneta usada ou o recipiente de canetas usadas.

Não recicle nem jogue a caneta usada ou o recipiente de canetas usadas em lixo doméstico.

O material descartado deve ser mantido longe do alcance das crianças.

Inspeccione o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Se necessário, pressione com uma bola de algodão ou gaze no local da injeção.

Não esfregue o local da injeção.

Posologia

A dose recomendada é de 200 mg uma vez por semana, injetada sob sua pele no mesmo dia a cada semana.

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

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

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

Em casos de dúvidas, procure orientação do seu médico.

Se você perder uma dose, injete a próxima dose o mais rápido possível. Depois disso, você pode voltar a ter sua injeção no dia habitual ou começar uma nova programação semanal a partir do dia em que a dose perdida foi injetada. Não injete duas doses no mesmo dia.

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

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

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

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

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): gastroenterite viral, faringite, nasofaringite, leucopenia, reação de hipersensibilidade* (reações alérgicas), depressão, insônia, enxaqueca, dor nas extremidades, reações relacionadas ao local de injeção, pirexia (febre) e reação sistêmica relacionada à injeção*.

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

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

***Reações alérgica (de hipersensibilidade) e reações à injeção**

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

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

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

Infecções

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

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

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

Depressão e suicídio

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

Depressão pode afetar 1 em 10 pacientes, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio podem afetar 1 em 100 pacientes. Se você tem pensamentos ou experiências angustiantes, ou notar que se sente pior ou desenvolveu novos sintomas:

- Informe ao seu médico ou vá direto para o hospital.

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

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

Não há dados disponíveis sobre casos de superdosagem.

Se isso acontecer, entre em contato imediatamente com seu médico ou enfermeiro que o monitorará por quaisquer sinais ou sintomas de efeitos colaterais e tratará estes sintomas, se necessário. Se possível, mostre-lhes o pacote, ou esta bula.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas

CRF-RJ N° 11641

Fabricado por: Glaxo Operations UK Ltd – Harmine Road – Barnard Castle – County Durham, DL12 8DT – Reino Unido

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



L1433_Benlysta_SC_inj_GDS016

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/05/2020.

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