ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de belimumab. Após reconstituição, a solução contém 80 mg de belimumab por ml.

Belimumab é um anticorpo monoclonal recombinado IgG1λ humanizado, produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo, positivo para autoanticorpos, com um elevado grau de atividade da doença (por exemplo, positivo para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Benlysta deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado e experiente no diagnóstico e tratamento de LES. As perfusões de Benlysta devem ser administradas por um profissional de saúde qualificado, treinado na administração de terapêuticas por perfusão. A administração de Benlysta pode resultar em reações de hipersensibilidade graves ou ameaçadoras da vida e reação à perfusão. Foram notificados casos de doentes que desenvolveram sintomas de hipersensibilidade aguda várias horas após a perfusão ter sido administrada. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8). Consequentemente, Benlysta deve ser administrado num local onde estejam imediatamente disponíveis recursos para o tratamento deste tipo de reações. Os doentes devem permanecer sobre supervisão clínica durante um período de tempo prolongado (durante várias horas), após pelo menos a administração das 2 primeiras perfusões, tendo em consideração a possibilidade de uma reação de início retardado.

Os doentes tratados com Benlysta devem estar informados sobre o potencial risco de hipersensibilidade grave ou ameaçadora da vida e do potencial início retardado ou de recorrência dos

sintomas. O folheto informativo deve ser entregue ao doente de cada vez que Benlysta é administrado (ver secção 4.4).

Não existem, ou são insuficientes, os dados sobre os efeitos de Benlysta em doentes com nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central pelo que não se recomenda a utilização de Benlysta para tratar este tipo de doentes (ver secção 4.4).

Posologia

Pode ser administrada medicação prévia antes da perfusão com Benlysta, incluindo um anti-histamínico, com ou sem antipirético (ver secção 4.4).

O regime posológico recomendado é de 10 mg/kg de Benlysta nos dias 0, 14 e 28, e seguidamente a cada intervalo de 4 semanas. O estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente. A descontinuação do tratamento com Benlysta deve ser considerada se não existirem melhorias no controlo da doença após 6 meses de tratamento.

Populações especiais

Indivíduo idosos (>65 anos)
A eficácia e segurança de Benlysta em idosos não foram estabelecidas. Os dados em doentes >65 anos de idade estão limitados a <1,6% da população estudada. Consequentemente, não é recomendado o uso de Benlysta em doentes idosos exceto se for esperado que os benefícios excedam os riscos. No caso de se julgar necessária a administração de Benlysta a doentes idosos, não é necessário qualquer ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal
O belimumab foi estudado num número limitado de doentes com LES com compromisso renal. Com base na informação disponível, o ajuste de dose não é necessário em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Contudo, recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave devido à falta de dados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos específicos do uso de Benlysta em doentes com compromisso hepático. É pouco provável que os doentes com compromisso hepático necessitem de um ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Benlysta em crianças (com menos de 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Benlysta é administrado intravenosamente por perfusão, e deve ser reconstituído e diluído antes da administração. Para instruções acerca da reconstituição, diluição e conservação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6

Benlysta deve ser perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não deve ser administrado como um bólus intravenoso.

O ritmo de perfusão pode ser diminuído ou interrompido se o doente desenvolver uma reação à perfusão. A perfusão deve ser descontinuada imediatamente se o doente sofrer uma reação adversa que coloque a vida em risco (ver secções 4.4 e 4.8).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Benlysta não foi estudado nos seguintes grupos de doentes, e não é recomendado para:

- lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central
- nefrite lúpica ativa grave (ver secção 5.1)
- VIH
- história ou diagnóstico atual de hepatite B ou C
- hipogamaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) ou deficiência em IgA (IgA <10 mg/dl).
- história de transplante de órgão *major* ou transplante hematopoiético estaminal/celular/medula óssea ou transplante renal.

Uso concomitante com terapêuticas dirigidas às células B ou ciclofosfamida
Benlysta não foi estudado em combinação com outras terapêuticas dirigidas às células B ou ciclofosfamida intravenosa. Recomenda-se precaução se Benlysta for administrado concomitantemente com outras terapêuticas dirigidas às células B ou ciclofosfamida.

Reações à perfusão e hipersensibilidade
A administração de Benlysta pode resultar em reações de hipersensibilidade e reações à perfusão que podem ser graves e fatais. No caso de ocorrer uma reação grave, a administração de Benlysta deve ser interrompida e administrada terapêutica médica apropriada (ver secção 4.2). O risco de reações de hipersensibilidade é superior nas primeiras duas perfusões, contudo o risco deve ser considerado para todas as perfusões administradas. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de hipersensibilidade significativa podem estar em maior risco.

A medicação prévia incluindo um anti-histamínico, com ou sem um antipirético, pode ser administrada antes da perfusão com Benlysta. Não existe conhecimento suficiente para determinar se a medicação prévia pode diminui a frequência ou a gravidade das reações à perfusão.

Nos ensaios clínicos, as reações graves à perfusão e de hipersensibilidade afetaram aproximadamente 0,9% dos doentes, e incluíram reações anafiláticas, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. As reações à perfusão ocorreram mais frequentemente na administração das 2 primeiras perfusões e tendencialmente diminuíram nas perfusões subsequentes (ver secção 4.8). Foram notificados casos de doentes que desenvolveram sintomas de hipersensibilidade aguda várias horas após a perfusão ter sido administrada. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.2 e 4.8). Consequentemente, Benlysta deve ser administrado num local onde estejam imediatamente disponíveis recursos para o tratamento deste tipo de reações. Os doentes devem permanecer sobre supervisão clínica durante um período de tempo prolongado (durante várias horas), após pelo menos a administração das 2 primeiras perfusões, tendo em consideração a possibilidade de uma reação de início retardado. Os doentes devem ser avisados de que são possíveis reações de hipersensibilidade no dia, ou no dia seguinte, da administração da perfusão e ser informados sobre os sinais e sintomas potenciais e da possibilidade de recorrência. Os doentes devem ser instruídos a procurar ajuda médica imediata se manifestarem algum desses sintomas. O folheto informativo deve ser entregue ao doente de cada vez que Benlysta é administrado (ver secção 4.2).

As reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado, foram também observadas e incluíram sintomas como erupções cutâneas, náuseas, fadiga, mialgia, cefaleias e edema facial.

Infeções
O mecanismo de ação de Benlysta pode aumentar o risco potencial para desenvolvimento de infeções, incluindo infeções oportunistas. Os médicos devem tomar precauções ao considerar o uso de Benlysta em doentes com infeções crónicas ou história de infeções recorrentes. Os doentes a receber qualquer terapêutica para infeções crónicas não devem iniciar a terapêutica com Benlysta. Os doentes que desenvolvam uma infeção durante o tratamento com Benlysta devem ser atentamente monitorizados. O risco de utilizar Benlysta em doentes com tuberculose ativa ou latente é desconhecido.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) tem sido notificada com o tratamento com Benlysta no LES. Os médicos devem estar particularmente atentos para os sintomas sugestivos de LMP que os doentes possam não perceber (por exemplo, sinais ou sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem ser monitorizados para qualquer novo sintoma ou sinal ou seu agravamento, e se ocorrerem estes sintomas/sinais serem referenciados para um neurologista e serem consideradas medidas de diagnóstico apropriadas para a LMP. Se se suspeitar de LMP, deve ser suspensa a administração de mais doses até ser excluída a LMP.

Imunização
As vacinas vivas não devem ser administradas durante os 30 dias antes ou concomitantemente com Benlysta, uma vez que a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infeção em pessoas a quem foram administradas vacinas vivas para doentes a quem está a ser administrado Benlysta. Devido ao seu mecanismo de ação, belimumab pode interferir com a resposta a imunizações. A eficácia da vacinação concomitante em doentes a quem está a ser administrado Benlysta não é conhecida. Dados limitados sugerem que Benlysta não afeta significativamente a capacidade de manter uma resposta imunitária protetora referente a imunizações recebidas antes da administração de Benlysta. Num subestudo, um pequeno grupo de doentes que tinha recebido vacinas contra o tétano, pneumococos ou gripe demonstrou manter títulos protetores após tratamento com Benlysta. Os dados existentes são insuficientes para tirar conclusões quanto à capacidade dos doentes a receberem Benlysta desenvolverem respostas protetoras com vacinas.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas
Os medicamentos imunomodeladores, incluindo belimumab, podem aumentar o risco de neoplasias. Deve ser tomada precaução ao considerar a terapêutica com belimumab em doentes com história de neoplasias ou ao considerar a continuidade da terapêutica em doentes que desenvolvam neoplasias. Não foram estudados doentes com neoplasias malignas nos últimos 5 anos, exceto aqueles com carcinoma cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com carcinoma do colo do útero, que tenham sido completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres
Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Benlysta e durante pelo menos 4 meses após o último tratamento.

Gravidez
Existe uma quantidade limitada de dados do uso de Benlysta em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos formais. Para além de um efeito farmacológico espectável, i.e. depleção de células B, estudos animais em macacos não indiciam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Benlysta não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se claramente necessário.

Amamentação
Desconhece-se se Benlysta é excretado no leite materno ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. Contudo, belimumab foi detetado no leite de macacos fémea às quais foram administrados 150 mg/kg a cada 2 semanas.
Dado que os anticorpos maternos (IgG) são excretados no leite materno, recomenda-se que a decisão deva ser tomada entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com Benlysta, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade
Não existem dados sobre os efeitos de Benlysta na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram formalmente avaliados durante os estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se preveem efeitos prejudiciais para estas atividades a partir da farmacologia de Benlysta. O estado clínico do indivíduo e o perfil de reações adversas de Benlysta deve estar presente ao considerar a capacidade do doente desempenhar tarefas que exijam julgamento ou uso das capacidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Benlysta em doentes com LES foi avaliada em 3estudos controlados por placebo. Os dados descritos abaixo refletem a exposição a Benlysta 10 mg/kg em 674 doentes com LES, incluindo 472 expostos durante um período de pelo menos 52 semanas. Os dados de segurança apresentados incluem dados para além da semana 52 em alguns doentes. Também é incluída a informação proveniente de notificações após a comercialização.
Os doentes receberam Benlysta 10 mg/kg por via intravenosa durante um período de 1 hora nos dias 0, 14, 28, e depois disso a cada 28 dias durante 52 semanas.

A maioria dos doentes estava também a receber uma ou mais das seguintes terapêuticas concomitantes para LES: corticosteroides, medicamentos imunomoduladores, antimaláricos, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Foram notificadas reações adversas em 93% dos doentes tratados com Benlysta e em 92% dos doentes tratados com placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas (≥10% dos doentes com LES tratados com Benlysta mais o tratamento padrão e a uma taxa ≥1% mais elevada que com placebo) foram náuseas, diarreia e pirexia. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi 7% tanto para os doentes tratados com Benlysta como para os tratados com placebo.

Sumário tabelado das reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	≥ 1/10
Frequentes	≥1/100, <1/10
Pouco frequentes	≥1/1.000, <1/100
Raros	>1/10.000, <1/1.000

Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classificação de sistema de órgãos	**Frequência**	**Reações Adversas**
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções bacterianas, por exemplo bronquite, cistite
	Frequentes	Gastroenterite vírica, faringite, nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações de hipersensibilidade*
	Pouco frequentes	Reação anafilática, angioedema
	Raros	Reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Enxaqueca
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores nas extremidades
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Frequentes	Reações relacionadas com a perfusão*, pirexia

*As reações de hipersensibilidade abrangem um grupo de termos médicos, incluindo anafilaxia, e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem hipotensão, angioedema, urticária ou outras erupções cutâneas, prurido e dispneia. As reações relacionadas com a perfusão abrangem um grupo de termos médicos e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem bradicardia, mialgia, dores de cabeça, erupção cutânea, urticária, pirexia, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Uma vez que existe alguma sobreposição de sinais e sintomas, não é possível em todos os casos distinguir entre reações de hipersensibilidade e reações relacionadas com a perfusão.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações à perfusão e de hipersensibilidade: A incidência das reações à perfusão e hipersensibilidade que ocorreram durante ou no mesmo dia que uma perfusão foi de 17% no grupo a receber Benlysta e 15% no grupo a receber placebo, com 1% e 0,3%, respetivamente, a necessitarem de descontinuação permanente do tratamento.
Estas reações foram geralmente observadas no dia da administração da perfusão, mas as reações de hipersensibilidade agudas também podem ocorrer no dia seguinte à administração. Os doentes com

história de alergias medicamentosas múltiplas ou de reações de hipersensibilidade significativas podem estar em maior risco.

Infeções: A incidência total de infeções foi 70% no grupo a receber Benlysta e 67% no grupo a receber placebo. As infeções que ocorreram em pelo menos 3% dos doentes a receber Benlysta e pelo menos 1% mais frequentemente que nos doentes a receber placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite e gastroentrite vírica. Infeções graves ocorreram em 5% dos doentes a receber Benlysta ou placebo. Infeções que conduziram à descontinuação do tratamento ocorreram em 0,6% dos doentes a receber Benlysta e em 1% dos doentes a receber placebo. Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com Benlysta.

Leucopenia: A incidência de leucopenia notificada como acontecimento adverso foi 4% no grupo a receber Benlysta e 2% no grupo a receber placebo.

Perturbações do foro psiquiátrico: Ocorreu insónia em 7% do grupo a receber Benlysta e 5% do grupo a receber placebo. Foi notificada depressão em 5% e 4% dos grupos a receber Benlysta e placebo, respetivamente.

Doenças gastrointestinais: Doentes obesos (IMC>30 kg/m^2) tratados com Benlysta notificaram taxas mais elevadas de náuseas, vómitos e diarreia relativamente ao placebo, e quando comparados aos doentes com peso normal (IMC≥18,5 kg/m^2 a IMC≤30 kg/m^2). Nenhum destes acontecimentos gastrointestinais em doentes obesos foi grave.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com sobredosagem de Benlysta.

Duas doses até 20 mg/kg administradas com 21 dias de intervalo por perfusão intravenosa foram administradas a seres a humanos sem aumento na incidência ou gravidade das reações adversas quando comparadas com doses de 1, 4 ou 10 mg/kg.

No caso de sobredosagem não intencional, os doentes devem ser cuidadosamente observados e, se apropriado, devem ser administrados cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA26

Mecanismo de ação

Benlysta é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BLyS, também referida como BAFF e TNFSF13B). Benlysta bloqueia a ligação do BlyS solúvel, um fator de sobrevivência celular, aos seus recetores nas células B. Benlysta não se liga às células B diretamente, mas ao ligar-se ao BLyS, Benlysta inibe a sobrevivência das células B, incluindo as células B autorreactivas, e reduz a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas.

Os níveis de BLyS estão elevados em doentes com LES e outras doenças autoimunes. Existe uma associação entre os níveis plasmáticos de BLyS e a atividade da doença LES. A contribuição relativa dos níveis de BLyS para a patofisiologia do LES não está completamente compreendida.

Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas alterações nos biomarcadores em ensaios clínicos. Em doentes com hipergamaglobulinemia, foi observada a normalização dos níveis de IgG à semana 52 em 49% e 20% dos doentes a receberem Benlysta e placebo, respetivamente.
Em doentes com anticorpos anti ds-ADN, 16% dos doentes tratados com Benlysta reverteram para anti ds-ADN negativos, comparativamente a 7% dos doentes a receber placebo, à semana 52.
Em doentes com níveis de complemento baixos, foi observada à semana 52 a normalização de C3 e C4 em 38% e 44% dos doentes a receberem Benlysta e em 17% e 19% dos doentes a receberem placebo.

Dos anticorpos antifosfolipídicos apenas foi medido o anticorpo anticardiolipina. Para o anticorpo anticardiolipina IgA foi observada uma redução de 37% à semana 52 (p=0,0003), para o anticorpo anticardiolipina IgG foi observada uma redução de 26% à semana 52 (p=0,0324) e para o anticorpo anticardiolipina IgM foi observada uma redução de 25% à semana 52 (p=NS 0,46).

Numa extensão de longo prazo do ensaio clínico, os níveis de células B (incluindo não ativadas (*naive*), ativadas, células plasmáticas e o subtipo LES de células B) e de IgG foram seguidos até às 172 semanas enquanto decorria tratamento com belimumab. Foi observada uma diminuição substancial e sustentada em vários subtipos de células B, conduzindo a uma redução mediana de 70% a 90% dos níveis de células B não ativadas (*naive*), células B ativadas, plasmócitos e uma redução mediana de até 60% dos níveis das células plasmáticas após 3 anos de tratamento. Após três anos, foi observada uma redução mediana de 20% a 30% dos níveis de IgG, com 0,5% dos indivíduos a terem uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dl. O impacto da diminuição das células B a longo prazo sobre a eficácia e segurança não foi ainda determinado.

Imunogenicidade

A sensibilidade da determinação de anticorpos neutralizantes e de anticorpos antimedicamento não específicos (ADA) está limitada pela presença do fármaco ativo nas amostras recolhidas. Consequentemente, não se conhece a verdadeira ocorrência de anticorpos neutralizantes e de anticorpos anti medicamento não específicos nas populações em estudo.
Em dois estudos de Fase III, 4 dos 563 doentes (0,7%) no grupo de 10 mg/kg e 27 dos 559 doentes (4,8%) no grupo de 1 mg/kg tiveram um resultado positivo no teste para a presença persistente de anticorpos antibelimumab.

Entre os indivíduos persistentemente positivos nos estudos de Fase III, 1/10 (10%), 2/27 (7%) e 1/4 (25%) indivíduos nos grupos a tomar placebo, 1 mg/kg e 10 mg/kg, respetivamente, sofreram reações relacionadas com a perfusão num dia de administração; todas estas reações relacionadas com a perfusão não foram graves e foram de gravidade ligeira a moderada. Poucos doentes com ADA notificaram acontecimentos adversos sérios/graves. As taxas de reação relacionada com a perfusão entre indivíduos persistentemente positivos foram comparáveis às taxas para os doentes ADA negativos de 75/552 (14%), 78/523 (15%) e 83/559 (15%) nos grupos a tomar placebo, 1 mg/kg e 10 mg/kg, respetivamente.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Benlysta foi avaliada em 2 estudos com aleatorização, em dupla ocultação, controlados por placebo em 1.684 doentes com um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. Os doentes tinham doença LES ativa, definida como um resultado ≥6 na escala SELENA-SLEDAI (SELENA=*Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI=*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*

Index) e resultados positivos no teste para deteção de anticorpos antinucleares (ANA; títulos de ANA ≥1:80 e/ou um resultado positivo anti-dsADN [≥30 unidades/ml]) durante avaliação inicial. Os doentes estavam a receber um regime terapêutico estável para LES, que consistia em (isolados ou em combinação): corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou outros imunossupressores. Os dois estudos foram semelhantes quanto ao seu desenho, exceto pelo facto do BLISS-76 ser um estudo de 76 semanas enquanto que o BLISS-52 ser de 52 semanas. Em ambos os estudos o objetivo primário de eficácia foi avaliado às 52 semanas.

Os doentes com nefrite lúpica ativa grave e os doentes com lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) foram excluídos.

O BLISS-76 foi realizado principalmente na América do Norte e na Europa Ocidental. A medicação prévia concomitante incluiu corticosteroides (76%; 46% >7,5 mg/dia), imunossupressores (56%) e antimaláricos (63%).

O BLISS-52 foi realizado na América do Sul, Europa de Leste, Ásia e Austrália. A medicação prévia concomitante incluiu corticosteroides (96%; 69% >7,5 mg/dia), imunossupressores (42%) e antimaláricos (67%).

Na linha de base inicial, 52% dos doentes tinha atividade elevada da doença (resultado SELENA SLEDAI de ≥10)**,** 59% dos doentes tinha envolvimento mucocutâneo, 60% dos doentes tinham envolvimento musculoesquelético, 16% dos doentes tinham envolvimento hematológico, 11% dos doentes tinham envolvimento renal e 9% dos doentes tinham envolvimento vascular dos órgãos (BILAG A ou B na linha de base inicial).

O objetivo primário de eficácia foi um objetivo composto (Índice de Resposta LES) que definia resposta como o atingir cada um dos seguintes critérios à semana 52 quando comparado com a linha de base inicial:

- redução de ≥4 pontos na escala SELENA-SLEDAI e
- sem novos resultados de envolvimento de órgãos na escala *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) ou 2 novos resultados de envolvimento orgânico BILAG B, e
- sem agravamento (aumento >0,30 pontos) na escala de Avaliação Médica Global (PGA)

O Índice de Resposta LES mede a melhoria da atividade da doença LES, sem agravamento de qualquer sistema de órgãos ou na condição geral do doente.

Tabela 1: Taxa de Resposta à Semana 52

Resposta	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 e BLISS-52 Combinados	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Índice de Resposta LES	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0, 0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferença observada vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Odds Ratio (OR) (IC 95%) vs placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Componentes do Índice de Resposta LES						
Percentagem de doentes com redução na escala SELENA-SLEDAI ≥4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p=0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Percentagem de doentes sem agravamento medido pelo índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Percentagem de doentes sem agravamento medido por PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

* mais terapêutica padrão/tratamento padrão

Numa análise combinada dos dois estudos, a percentagem de doentes a receber prednisolona >7,5 mg/dia (ou equivalente) na linha de base inicial, cuja dose média de corticosteroides foi reduzida em pelo menos 25% para uma dose equivalente a prednisolona ≤7,5 mg/dia durante o intervalo entre a Semana 40 e 52 foi de 17,9% no grupo a receber Benlysta e 12,3% no grupo a receber placebo (p=0,0451).

Os picos (*flares*) no LES foram definidos pelo Índice de Picos SELENA SLEDAI no LES. O tempo médio para o primeiro pico foi atrasado no grupo combinado a receber belimumab quando comparado com o grupo a receber placebo (110 vs 84 dias, *Hazard Ratio* (HR)=0,84, p=0,012). Foram observados picos graves em 15,6% do grupo de Benlysta em comparação com 23,7% no grupo de placebo ao longo das 52 semanas de observação (diferença observada entre tratamentos =-8,1%: risco relativo=0,64, p=0,0011).

Benlysta demonstrou melhorias na fadiga quando comparado com placebo, medido pela escala de fadiga FACIT na análise combinada. Esta alteração média do resultado à Semana 52 a partir da linha de base inicial é significativamente maior com Benlysta quando comparado com placebo (4,70 vs 2,46, p=0,0006).

Análises univariadas e multivariadas do objetivo primário em subgrupos pré-especificados demonstraram que o maior benefício foi observado em doentes com atividade mais elevada da doença incluindo doentes com resultados SELENA SLEDAI ≥ 10, doentes que necessitavam de esteroides para controlar a sua doença e doentes com níveis de complemento baixos.

Uma análise subsequente identificou subgrupos de resposta elevada, tais como doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos para anti ds-ADN na linha de base inicial, ver Tabela 2. Destes doentes, 64,5% tinham resultados SELENA SLEDAI ≥ 10 na linha de base inicial.

Tabela 2: Doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos anti ds-ADN na linha de base inicial

Subgrupo	**Anti-dsADN positivo E complemento baixo**	
BLISS-76 e BLISS-52 dados combinados	**Placebo (n=287)**	**Benlysta 10 mg/kg (n=305)**
Taxa de resposta *systemic lupus erythematosus responder index* (SRI) à Semana 52 (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	31,7	51,5 (p<0,0001) 19,8
Taxa de resposta SRI à Semana 52 (excluindo alterações de complemento e anti ds-ADN) (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	28,9	46,2 (p<0,0001) 17,3
Picos graves ao longo das 52 semanas Doentes que sofreram um pico grave (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%) Tempo até um pico grave [HR (95% CI)]	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44, 0,85) (P=0,0038)
Redução de prednisolona em ≥25% desde a linha de base inicial até ≤7,5 mg/dia durante as semanas 40 até 52* (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964) 6,3
Melhoria na escala de fadiga FACIT desde a linha de base inicial até à Semana 52 (média) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (diferença média)	1,99	4,21 (p=0,0048) 2,21
Apenas Estudo BLISS-76	**Placebo (n=131)**	**Benlysta 10 mg/kg (n=134)**
Taxa de resposta SRI à Semana 76 (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	27,5	39,6 (p=0,0160) 12,1

* Entre doentes com dose de prednisolona >7,5 mg/dia na linha de base inicial

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Benlysta num ou mais sub-grupos da população pediátrica com LES (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Idade e etnia
Não foram incluídos nos ensaios clínicos controlados doentes suficientes com mais de 65 anos de idade, ou doentes de etnia negra/afro-americana, para se poderem retirar conclusões significativas sobre os efeitos da idade ou etnia nos resultados clínicos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos descritos abaixo são baseados em estimativas dos parâmetros da população para os 563 doentes que receberam 10 mg/kg de Benlysta nos dois estudos de Fase III.

Absorção
Benlysta é administrado por perfusão intravenosa. As concentrações séricas máximas de belimumab foram geralmente observadas no final da perfusão ou pouco depois. A concentração máxima sérica foi 313 µg/ml (intervalo: 173-573 µg/ml) baseado na simulação do perfil concentração-tempo utilizando os parâmetros típicos para um modelo farmacocinético populacional.

Distribuição
Belimumab distribuiu-se para os tecidos com um volume total de distribuição de 5,29 litros.

Biotransformação
Belimumab é uma proteína para a qual a via metabólica expectável é a degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas largamente disseminadas. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Eliminação
As concentrações séricas de belimumab diminuíram de forma bi-exponencial, com um tempo de semivida de distribuição de 1,75 dias e um tempo de semivida de eliminação de 19,4 dias. A depuração sistémica foi de 215 ml/dia (intervalo: 69-622 ml/dia).

População pediátrica: Não existem dados farmacocinéticos em doentes pediátricos.

Indivíduos idosos (com 65 anos de idade ou mais): Benlysta foi estudado num número limitado de doentes idosos. Dentro da população total com LES nos estudos com administração intravenosa, a idade não afetou a exposição ao belimumab na população farmacocinética em análise. Contudo, dado o reduzido número de indivíduos com 65 ou mais anos de idade, um efeito relacionado com a idade não pode ser conclusivamente excluído.

Compromisso Renal: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de Benlysta. Durante o desenvolvimento clínico, Benlysta foi estudado em doentes com LES e compromisso renal (261 indivíduos com compromisso renal moderado, depuração da creatinina ≥30 e <60 ml/min; 14 indivíduos com compromisso renal grave, depuração da creatinina ≥15 e <30 ml/min). A redução na depuração sistémica estimada por modelo farmacocinético populacional para doentes nos objetivos médios das categorias de compromisso renal relativamente a doentes com depuração média da creatinina na população farmacocinética (79,9 ml/min) foi de 1,4% para compromisso renal ligeiro (75 ml/min), 11,7% para moderado (45 ml/min) e 24,0% para grave (22,5 ml/min). Apesar da proteinúria (≥ 2 g/dia) ter aumentado a depuração do belimumab e diminuições na depuração da creatinina ter diminuído a depuração do belimumab, estes efeitos estavam dentro do intervalo de variabilidade esperado. Consequentemente, não é recomendado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética do belimumab. As moléculas IgG como o belimumab são catabolizadas por enzimas proteolíticas largamente distribuídas, que não estão restritas ao tecido hepático, e alterações da função hepática não irão provavelmente ter qualquer efeito na eliminação do belimumab.

Peso corporal/IMC: O doseamento de belimumab ajustado ao peso leva a uma exposição diminuída para indivíduos com baixo peso (IMC<18,5) e a uma exposição aumentada em indivíduos obesos (IMC≥30). As alterações na exposição dependentes do IMC não levaram a alterações correspondentes na eficácia. A exposição aumentada em indivíduos obesos a receberem 10 mg/kg belimumab não levou a um aumento global das taxas de acontecimentos adversos ou de acontecimentos adversos graves quando comparados com indivíduos obesos a receber placebo. Contudo, foram observadas taxas mais elevadas de náuseas, vómitos e diarreia em doentes obesos. Nenhum destes efeitos gastrointestinais em doentes obesos foi grave. Não é recomendado nenhum ajuste de dose para indivíduos de baixo peso ou obesos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

A administração intravenosa e subcutânea em macacos resultou numa redução esperada do número de células B periféricas e nos tecidos linfoides sem achados toxicológicos associados.

Foram realizados estudos reprodutivos em macacos fêmea cynomolgus grávidas a receber 150 mg/kg de belimumab por perfusão intravenosa (aproximadamente 9 vezes a exposição clínica máxima antecipada em seres humanos) a cada 2 semanas durante 21 semanas, e o tratamento com Benlysta não foi associado com efeitos negativos diretos ou indiretos relacionados com toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade. Os resultados relacionados com o tratamento foram limitados à redução das células B, esperada e reversível, tanto nas progenitoras como nas crias e à redução reversível dos níveis de IgM nas crias de macacos. As contagens de células B recuperaram após a cessação do tratamento com belimumab cerca de 1 ano após parto em macacos adultos e perto dos 3 meses de vida nas crias de macacos; os níveis de IgM em crias expostas *in utero* a belimumab recuperaram por volta dos 6 meses de idade.

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina em macacos foram determinados em 6 meses de estudos de toxicidade de dose repetida, em doses de até 50 mg/kg inclusive. Não foram notadas alterações relacionadas com o tratamento nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos de animais sexualmente maduros. Uma avaliação informal do ciclo menstrual em fêmeas não demonstrou alterações relacionadas com o belimumab.

Uma vez que belimumab é um anticorpo monoclonal não foram realizados estudos de genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade ou estudos de fertilidade (masculinos ou femininos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Citrato de sódio (E331)
Sacarose
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Belimumab não é compatível com glucose a 5%.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos
5 anos.

Solução reconstituída
Após reconstituição com água para preparações injetáveis, a solução reconstituída, se não utilizada imediatamente, deve ser protegida da luz solar direta e armazenada refrigerada entre 2ºC e 8ºC.

Solução reconstituída e diluída para perfusão
A solução de Benlysta diluída em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pode ser armazenada entre 2ºC a 8ºC ou à temperatura ambiente (15ºC - 25ºC).

O tempo total entre a reconstituição de Benlysta até à conclusão da perfusão não deve exceder 8 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis não abertos
Conservar no frigorífico (2ºC -8ºC).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro tipo I (5 ml), selados com uma rolha de clorobutilo siliconizada, sem látex, e um selo de abertura fácil de alumínio.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução para perfusão

<u>Reconstituição</u>

A reconstituição e diluição devem ser executadas em condições assépticas.

Aguardar 10-15 minutos para que o frasco para injetáveis aqueça até à temperatura ambiente (15ºC-25ºC).

O frasco para injetáveis de uso único de 120 mg de belimumab é reconstituído em 1,5 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

O fluxo de água para preparações injetáveis deve ser dirigido para a face lateral do frasco para injetáveis de forma a minimizar a formação de espuma. Rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos. Deixar o frasco para injetáveis em repouso à temperatura ambiente (15ºC - 25ºC) durante a reconstituição, rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos a cada

5 minutos até que o pó esteja dissolvido. Não agitar. A reconstituição normalmente está completa em 10 a 15 minutos após a adição da água, mas poderá demorar até 30 minutos.

Proteger a solução reconstituída da luz solar.

Se for utilizado um aparelho de reconstituição mecânico para reconstituir Benlysta, não se deve exceder as 500 rpm e o frasco para injetáveis não deve ser agitado durante mais do que 30 minutos.

Quando a reconstituição estiver completa, a solução deve apresentar-se opalescente e incolor a amarelo pálido e sem partículas. Contudo, são aceitáveis e expectáveis pequenas bolhas de ar.

Após a reconstituição, um volume de 1,5 ml (correspondente a 120 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis.

Diluição

O medicamento reconstituído é diluído para 250 ml com uma solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Não devem ser utilizadas soluções intravenosas de glucose a 5% porque são incompatíveis com Benlysta.

A partir de um saco de perfusão ou frasco de 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) retirar e eliminar um volume igual ao volume da solução reconstituída de Benlysta necessário para a dose do doente. Seguidamente, adicionar o volume necessário da solução reconstituída de Benlysta ao saco ou frasco de perfusão. Inverter suavemente o saco ou frasco para homogeneizar a solução. Toda a solução não utilizada nos frascos para injetáveis deve ser eliminada.

Inspecionar visualmente a solução de Benlysta para a presença de partículas e descoloração antes da administração. Eliminar a solução se forem observadas partículas ou descoloração.

O tempo total a partir da reconstituição de Benlysta até ao final da perfusão não deve exceder 8 horas.

Modo de administração

Benlysta é perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não deve ser perfundido concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros fármacos. Não foram realizados estudos de compatibilidade físicos ou bioquímicos para avaliar a administração concomitante de Benlysta com outros fármacos.

Não foram observadas incompatibilidades entre Benlysta e sacos de cloreto de polivinilo ou poliolefina.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de belimumab. Após reconstituição, a solução contém 80 mg de belimumab por ml.

Belimumab é um anticorpo monoclonal recombinado IgG1λ humanizado, produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Benlysta é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo, positivo para autoanticorpos, com um elevado grau de atividade da doença (por exemplo, positivo para anti-dsADN e complemento baixo) apesar de estarem a receber terapêutica padrão (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Benlysta deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado e experiente no diagnóstico e tratamento de LES. As perfusões de Benlysta devem ser administradas por um profissional de saúde qualificado, treinado na administração de terapêuticas por perfusão. A administração de Benlysta pode resultar em reações de hipersensibilidade graves ou ameaçadoras da vida e reação à perfusão. Foram notificados casos de doentes que desenvolveram sintomas de hipersensibilidade aguda várias horas após a perfusão ter sido administrada. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8). Consequentemente, Benlysta deve ser administrado num local onde estejam imediatamente disponíveis recursos para o tratamento deste tipo de reações. Os doentes devem permanecer sobre supervisão clínica durante um período de tempo prolongado (durante várias horas), após pelo menos a administração das 2 primeiras perfusões, tendo em consideração a possibilidade de uma reação de início retardado.

Os doentes tratados com Benlysta devem estar informados sobre o potencial risco de hipersensibilidade grave ou ameaçadora da vida e do potencial início retardado ou de recorrência dos

sintomas. O folheto informativo deve ser entregue ao doente de cada vez que Benlysta é administrado (ver secção 4.4).

Não existem, ou são insuficientes, os dados sobre os efeitos de Benlysta em doentes com nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central pelo que não se recomenda a utilização de Benlysta para tratar este tipo de doentes (ver secção 4.4).

Posologia

Pode ser administrada medicação prévia antes da perfusão com Benlysta, incluindo um anti-histamínico, com ou sem antipirético (ver secção 4.4).

O regime posológico recomendado é de 10 mg/kg de Benlysta nos dias 0, 14 e 28, e seguidamente a cada intervalo de 4 semanas. O estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente. A descontinuação do tratamento com Benlysta deve ser considerada se não existirem melhorias no controlo da doença após 6 meses de tratamento.

Populações especiais

Indivíduo idosos (>65 anos)
A eficácia e segurança de Benlysta em idosos não foram estabelecidas. Os dados em doentes >65 anos de idade estão limitados a <1,6% da população estudada. Consequentemente, não é recomendado o uso de Benlysta em doentes idosos exceto se for esperado que os benefícios excedam os riscos. No caso de se julgar necessária a administração de Benlysta a doentes idosos, não é necessário qualquer ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal
O belimumab foi estudado num número limitado de doentes com LES com compromisso renal. Com base na informação disponível, o ajuste de dose não é necessário em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Contudo, recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave devido à falta de dados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos específicos do uso de Benlysta em doentes com compromisso hepático. É pouco provável que os doentes com compromisso hepático necessitem de um ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Benlysta em crianças (com menos de 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Benlysta é administrado intravenosamente por perfusão, e deve ser reconstituído e diluído antes da administração. Para instruções acerca da reconstituição, diluição e conservação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6

Benlysta deve ser perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não deve ser administrado como um bólus intravenoso.

O ritmo de perfusão pode ser diminuído ou interrompido se o doente desenvolver uma reação à perfusão. A perfusão deve ser descontinuada imediatamente se o doente sofrer uma reação adversa que coloque a vida em risco (ver secções 4.4 e 4.8).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Benlysta não foi estudado nos seguintes grupos de doentes, e não é recomendado para:

- lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central
- nefrite lúpica ativa grave (ver secção 5.1)
- VIH
- história ou diagnóstico atual de hepatite B ou C
- hipogamaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) ou deficiência em IgA (IgA <10 mg/dl).
- história de transplante de órgão *major* ou transplante hematopoiético estaminal/celular/medula óssea ou transplante renal.

Uso concomitante com terapêuticas dirigidas às células B ou ciclofosfamida
Benlysta não foi estudado em combinação com outras terapêuticas dirigidas às células B ou ciclofosfamida intravenosa. Recomenda-se precaução se Benlysta for administrado concomitantemente com outras terapêuticas dirigidas às células B ou ciclofosfamida.

Reações à perfusão e hipersensibilidade
A administração de Benlysta pode resultar em reações de hipersensibilidade e reações à perfusão que podem ser graves e fatais. No caso de ocorrer uma reação grave, a administração de Benlysta deve ser interrompida e administrada terapêutica médica apropriada (ver secção 4.2). O risco de reações de hipersensibilidade é superior nas primeiras duas perfusões, contudo o risco deve ser considerado para todas as perfusões administradas. Os doentes com história de alergias medicamentosas múltiplas ou de hipersensibilidade significativa podem estar em maior risco.

A medicação prévia incluindo um anti-histamínico, com ou sem um antipirético, pode ser administrada antes da perfusão com Benlysta. Não existe conhecimento suficiente para determinar se a medicação prévia pode diminui a frequência ou a gravidade das reações à perfusão.

Nos ensaios clínicos, as reações graves à perfusão e de hipersensibilidade afetaram aproximadamente 0,9% dos doentes, e incluíram reações anafiláticas, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispneia. As reações à perfusão ocorreram mais frequentemente na administração das 2 primeiras perfusões e tendencialmente diminuíram nas perfusões subsequentes (ver secção 4.8). Foram notificados casos de doentes que desenvolveram sintomas de hipersensibilidade aguda várias horas após a perfusão ter sido administrada. Foi também observada recorrência de reações clinicamente significativas após o tratamento apropriado inicial dos sintomas (ver secções 4.2 e 4.8). Consequentemente, Benlysta deve ser administrado num local onde estejam imediatamente disponíveis recursos para o tratamento deste tipo de reações. Os doentes devem permanecer sobre supervisão clínica durante um período de tempo prolongado (durante várias horas), após pelo menos a administração das 2 primeiras perfusões, tendo em consideração a possibilidade de uma reação de início retardado. Os doentes devem ser avisados de que são possíveis reações de hipersensibilidade no dia, ou no dia seguinte, da administração da perfusão e ser informados sobre os sinais e sintomas potenciais e da possibilidade de recorrência. Os doentes devem ser instruídos a procurar ajuda médica imediata se manifestarem algum desses sintomas. O folheto informativo deve ser entregue ao doente de cada vez que Benlysta é administrado (ver secção 4.2).

As reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado, foram também observadas e incluíram sintomas como erupções cutâneas, náuseas, fadiga, mialgia, cefaleias e edema facial.

Infeções
O mecanismo de ação de Benlysta pode aumentar o risco potencial para desenvolvimento de infeções, incluindo infeções oportunistas. Os médicos devem tomar precauções ao considerar o uso de Benlysta em doentes com infeções crónicas ou história de infeções recorrentes. Os doentes a receber qualquer terapêutica para infeções crónicas não devem iniciar a terapêutica com Benlysta. Os doentes que desenvolvam uma infeção durante o tratamento com Benlysta devem ser atentamente monitorizados. O risco de utilizar Benlysta em doentes com tuberculose ativa ou latente é desconhecido.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) tem sido notificada com o tratamento com Benlysta no LES. Os médicos devem estar particularmente atentos para os sintomas sugestivos de LMP que os doentes possam não perceber (por exemplo, sinais ou sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem ser monitorizados para qualquer novo sintoma ou sinal ou seu agravamento, e se ocorrerem estes sintomas/sinais serem referenciados para um neurologista e serem consideradas medidas de diagnóstico apropriadas para a LMP. Se se suspeitar de LMP, deve ser suspensa a administração de mais doses até ser excluída a LMP.

Imunização
As vacinas vivas não devem ser administradas durante os 30 dias antes ou concomitantemente com Benlysta, uma vez que a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária da infeção em pessoas a quem foram administradas vacinas vivas para doentes a quem está a ser administrado Benlysta. Devido ao seu mecanismo de ação, belimumab pode interferir com a resposta a imunizações. A eficácia da vacinação concomitante em doentes a quem está a ser administrado Benlysta não é conhecida. Dados limitados sugerem que Benlysta não afeta significativamente a capacidade de manter uma resposta imunitária protetora referente a imunizações recebidas antes da administração de Benlysta. Num subestudo, um pequeno grupo de doentes que tinha recebido vacinas contra o tétano, pneumococos ou gripe demonstrou manter títulos protetores após tratamento com Benlysta. Os dados existentes são insuficientes para tirar conclusões quanto à capacidade dos doentes a receberem Benlysta desenvolverem respostas protetoras com vacinas.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas
Os medicamentos imunomodeladores, incluindo belimumab, podem aumentar o risco de neoplasias. Deve ser tomada precaução ao considerar a terapêutica com belimumab em doentes com história de neoplasias ou ao considerar a continuidade da terapêutica em doentes que desenvolvam neoplasias. Não foram estudados doentes com neoplasias malignas nos últimos 5 anos, exceto aqueles com carcinoma cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com carcinoma do colo do útero, que tenham sido completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres
Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Benlysta e durante pelo menos 4 meses após o último tratamento.

Gravidez
Existe uma quantidade limitada de dados do uso de Benlysta em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos formais. Para além de um efeito farmacológico espectável, i.e. depleção de células B, estudos animais em macacos não indiciam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Benlysta não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se claramente necessário.

Amamentação
Desconhece-se se Benlysta é excretado no leite materno ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. Contudo, belimumab foi detetado no leite de macacos fémea às quais foram administrados 150 mg/kg a cada 2 semanas.
Dado que os anticorpos maternos (IgG) são excretados no leite materno, recomenda-se que a decisão deva ser tomada entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com Benlysta, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade
Não existem dados sobre os efeitos de Benlysta na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram formalmente avaliados durante os estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se preveem efeitos prejudiciais para estas atividades a partir da farmacologia de Benlysta. O estado clínico do indivíduo e o perfil de reações adversas de Benlysta deve estar presente ao considerar a capacidade do doente desempenhar tarefas que exijam julgamento ou uso das capacidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Benlysta em doentes com LES foi avaliada em 3estudos controlados por placebo. Os dados descritos abaixo refletem a exposição a Benlysta 10 mg/kg em 674 doentes com LES, incluindo 472 expostos durante um período de pelo menos 52 semanas. Os dados de segurança apresentados incluem dados para além da semana 52 em alguns doentes. Também é incluída a informação proveniente de notificações após a comercialização.
Os doentes receberam Benlysta 10 mg/kg por via intravenosa durante um período de 1 hora nos dias 0, 14, 28, e depois disso a cada 28 dias durante 52 semanas.

A maioria dos doentes estava também a receber uma ou mais das seguintes terapêuticas concomitantes para LES: corticosteroides, medicamentos imunomoduladores, antimaláricos, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Foram notificadas reações adversas em 93% dos doentes tratados com Benlysta e em 92% dos doentes tratados com placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas (≥10% dos doentes com LES tratados com Benlysta mais o tratamento padrão e a uma taxa ≥1% mais elevada que com placebo) foram náuseas, diarreia e pirexia. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas foi 7% tanto para os doentes tratados com Benlysta como para os tratados com placebo.

Sumário tabelado das reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	≥ 1/10
Frequentes	≥1/100, <1/10
Pouco frequentes	≥1/1.000, <1/100
Raros	>1/10.000, <1/1.000

Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classificação de sistema de órgãos	**Frequência**	**Reações Adversas**
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções bacterianas, por exemplo bronquite, cistite
	Frequentes	Gastroenterite vírica, faringite, nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações de hipersensibilidade*
	Pouco frequentes	Reação anafilática, angioedema
	Raros	Reações de hipersensibilidade não agudas, do tipo retardado
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Enxaqueca
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores nas extremidades
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Frequentes	Reações relacionadas com a perfusão*, pirexia

*As reações de hipersensibilidade abrangem um grupo de termos médicos, incluindo anafilaxia, e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem hipotensão, angioedema, urticária ou outras erupções cutâneas, prurido e dispneia. As reações relacionadas com a perfusão abrangem um grupo de termos médicos e podem manifestar-se como um leque de sintomas que incluem bradicardia, mialgia, dores de cabeça, erupção cutânea, urticária, pirexia, hipotensão, hipertensão, tonturas e artralgia. Uma vez que existe alguma sobreposição de sinais e sintomas, não é possível em todos os casos distinguir entre reações de hipersensibilidade e reações relacionadas com a perfusão.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações à perfusão e de hipersensibilidade: A incidência das reações à perfusão e hipersensibilidade que ocorreram durante ou no mesmo dia que uma perfusão foi de 17% no grupo a receber Benlysta e 15% no grupo a receber placebo, com 1% e 0,3%, respetivamente, a necessitarem de descontinuação permanente do tratamento.
Estas reações foram geralmente observadas no dia da administração da perfusão, mas as reações de hipersensibilidade agudas também podem ocorrer no dia seguinte à administração. Os doentes com

história de alergias medicamentosas múltiplas ou de reações de hipersensibilidade significativas podem estar em maior risco.

Infeções: A incidência total de infeções foi 70% no grupo a receber Benlysta e 67% no grupo a receber placebo. As infeções que ocorreram em pelo menos 3% dos doentes a receber Benlysta e pelo menos 1% mais frequentemente que nos doentes a receber placebo foram nasofaringite, bronquite, faringite, cistite e gastroentrite vírica. Infeções graves ocorreram em 5% dos doentes a receber Benlysta ou placebo. Infeções que conduziram à descontinuação do tratamento ocorreram em 0,6% dos doentes a receber Benlysta e em 1% dos doentes a receber placebo. Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com Benlysta.

Leucopenia: A incidência de leucopenia notificada como acontecimento adverso foi 4% no grupo a receber Benlysta e 2% no grupo a receber placebo.

Perturbações do foro psiquiátrico: Ocorreu insónia em 7% do grupo a receber Benlysta e 5% do grupo a receber placebo. Foi notificada depressão em 5% e 4% dos grupos a receber Benlysta e placebo, respetivamente.

Doenças gastrointestinais: Doentes obesos (IMC>30 kg/m^2) tratados com Benlysta notificaram taxas mais elevadas de náuseas, vómitos e diarreia relativamente ao placebo, e quando comparados aos doentes com peso normal (IMC≥18,5 kg/m^2 a IMC≤30 kg/m^2). Nenhum destes acontecimentos gastrointestinais em doentes obesos foi grave.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com sobredosagem de Benlysta.

Duas doses até 20 mg/kg administradas com 21 dias de intervalo por perfusão intravenosa foram administradas a seres a humanos sem aumento na incidência ou gravidade das reações adversas quando comparadas com doses de 1, 4 ou 10 mg/kg.

No caso de sobredosagem não intencional, os doentes devem ser cuidadosamente observados e, se apropriado, devem ser administrados cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA26

Mecanismo de ação

Benlysta é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BLyS, também referida como BAFF e TNFSF13B). Benlysta bloqueia a ligação do BlyS solúvel, um fator de sobrevivência celular, aos seus recetores nas células B. Benlysta não se liga às células B diretamente, mas ao ligar-se ao BLyS, Benlysta inibe a sobrevivência das células B, incluindo as células B autorreactivas, e reduz a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas.

Os níveis de BLyS estão elevados em doentes com LES e outras doenças autoimunes. Existe uma associação entre os níveis plasmáticos de BLyS e a atividade da doença LES. A contribuição relativa dos níveis de BLyS para a patofisiologia do LES não está completamente compreendida.

Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas alterações nos biomarcadores em ensaios clínicos. Em doentes com hipergamaglobulinemia, foi observada a normalização dos níveis de IgG à semana 52 em 49% e 20% dos doentes a receberem Benlysta e placebo, respetivamente.
Em doentes com anticorpos anti ds-ADN, 16% dos doentes tratados com Benlysta reverteram para anti ds-ADN negativos, comparativamente a 7% dos doentes a receber placebo, à semana 52.
Em doentes com níveis de complemento baixos, foi observada à semana 52 a normalização de C3 e C4 em 38% e 44% dos doentes a receberem Benlysta e em 17% e 19% dos doentes a receberem placebo.

Dos anticorpos antifosfolipídicos apenas foi medido o anticorpo anticardiolipina. Para o anticorpo anticardiolipina IgA foi observada uma redução de 37% à semana 52 (p=0,0003), para o anticorpo anticardiolipina IgG foi observada uma redução de 26% à semana 52 (p=0,0324) e para o anticorpo anticardiolipina IgM foi observada uma redução de 25% à semana 52 (p=NS 0,46).

Numa extensão de longo prazo do ensaio clínico, os níveis de células B (incluindo não ativadas (*naive*), ativadas, células plasmáticas e o subtipo LES de células B) e de IgG foram seguidos até às 172 semanas enquanto decorria tratamento com belimumab. Foi observada uma diminuição substancial e sustentada em vários subtipos de células B, conduzindo a uma redução mediana de 70% a 90% dos níveis de células B não ativadas (*naive*), células B ativadas, plasmócitos e uma redução mediana de até 60% dos níveis das células plasmáticas após 3 anos de tratamento. Após três anos, foi observada uma redução mediana de 20% a 30% dos níveis de IgG, com 0,5% dos indivíduos a terem uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dl. O impacto da diminuição das células B a longo prazo sobre a eficácia e segurança não foi ainda determinado.

Imunogenicidade

A sensibilidade da determinação de anticorpos neutralizantes e de anticorpos antimedicamento não específicos (ADA) está limitada pela presença do fármaco ativo nas amostras recolhidas. Consequentemente, não se conhece a verdadeira ocorrência de anticorpos neutralizantes e de anticorpos anti medicamento não específicos nas populações em estudo.
Em dois estudos de Fase III, 4 dos 563 doentes (0,7%) no grupo de 10 mg/kg e 27 dos 559 doentes (4,8%) no grupo de 1 mg/kg tiveram um resultado positivo no teste para a presença persistente de anticorpos antibelimumab.

Entre os indivíduos persistentemente positivos nos estudos de Fase III, 1/10 (10%), 2/27 (7%) e 1/4 (25%) indivíduos nos grupos a tomar placebo, 1 mg/kg e 10 mg/kg, respetivamente, sofreram reações relacionadas com a perfusão num dia de administração; todas estas reações relacionadas com a perfusão não foram graves e foram de gravidade ligeira a moderada. Poucos doentes com ADA notificaram acontecimentos adversos sérios/graves. As taxas de reação relacionada com a perfusão entre indivíduos persistentemente positivos foram comparáveis às taxas para os doentes ADA negativos de 75/552 (14%), 78/523 (15%) e 83/559 (15%) nos grupos a tomar placebo, 1 mg/kg e 10 mg/kg, respetivamente.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Benlysta foi avaliada em 2 estudos com aleatorização, em dupla ocultação, controlados por placebo em 1.684 doentes com um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. Os doentes tinham doença LES ativa, definida como um resultado ≥6 na escala SELENA-SLEDAI (SELENA=*Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI=*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*

Index) e resultados positivos no teste para deteção de anticorpos antinucleares (ANA; títulos de ANA ≥1:80 e/ou um resultado positivo anti-dsADN [≥30 unidades/ml]) durante avaliação inicial. Os doentes estavam a receber um regime terapêutico estável para LES, que consistia em (isolados ou em combinação): corticosteroides, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou outros imunossupressores. Os dois estudos foram semelhantes quanto ao seu desenho, exceto pelo facto do BLISS-76 ser um estudo de 76 semanas enquanto que o BLISS-52 ser de 52 semanas. Em ambos os estudos o objetivo primário de eficácia foi avaliado às 52 semanas.

Os doentes com nefrite lúpica ativa grave e os doentes com lúpus ativo grave com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) foram excluídos.

O BLISS-76 foi realizado principalmente na América do Norte e na Europa Ocidental. A medicação prévia concomitante incluiu corticosteroides (76%; 46% >7,5 mg/dia), imunossupressores (56%) e antimaláricos (63%).

O BLISS-52 foi realizado na América do Sul, Europa de Leste, Ásia e Austrália. A medicação prévia concomitante incluiu corticosteroides (96%; 69% >7,5 mg/dia), imunossupressores (42%) e antimaláricos (67%).

Na linha de base inicial, 52% dos doentes tinha atividade elevada da doença (resultado SELENA SLEDAI de ≥10)**,** 59% dos doentes tinha envolvimento mucocutâneo, 60% dos doentes tinham envolvimento musculoesquelético, 16% dos doentes tinham envolvimento hematológico, 11% dos doentes tinham envolvimento renal e 9% dos doentes tinham envolvimento vascular dos órgãos (BILAG A ou B na linha de base inicial).

O objetivo primário de eficácia foi um objetivo composto (Índice de Resposta LES) que definia resposta como o atingir cada um dos seguintes critérios à semana 52 quando comparado com a linha de base inicial:

- redução de ≥4 pontos na escala SELENA-SLEDAI e
- sem novos resultados de envolvimento de órgãos na escala *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) ou 2 novos resultados de envolvimento orgânico BILAG B, e
- sem agravamento (aumento >0,30 pontos) na escala de Avaliação Médica Global (PGA)

O Índice de Resposta LES mede a melhoria da atividade da doença LES, sem agravamento de qualquer sistema de órgãos ou na condição geral do doente.

Tabela 1: Taxa de Resposta à Semana 52

Resposta	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 e BLISS-52 Combinados	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Índice de Resposta LES	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0, 0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferença observada vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Odds Ratio (OR) (IC 95%) vs placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Componentes do Índice de Resposta LES						
Percentagem de doentes com redução na escala SELENA-SLEDAI ≥4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p=0,0024)	40,9%	52,8% (p<0,0001)
Percentagem de doentes sem agravamento medido pelo índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Percentagem de doentes sem agravamento medido por PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

* mais terapêutica padrão/tratamento padrão

Numa análise combinada dos dois estudos, a percentagem de doentes a receber prednisolona >7,5 mg/dia (ou equivalente) na linha de base inicial, cuja dose média de corticosteroides foi reduzida em pelo menos 25% para uma dose equivalente a prednisolona ≤7,5 mg/dia durante o intervalo entre a Semana 40 e 52 foi de 17,9% no grupo a receber Benlysta e 12,3% no grupo a receber placebo (p=0,0451).

Os picos (*flares*) no LES foram definidos pelo Índice de Picos SELENA SLEDAI no LES. O tempo médio para o primeiro pico foi atrasado no grupo combinado a receber belimumab quando comparado com o grupo a receber placebo (110 vs 84 dias, *Hazard Ratio* (HR)=0,84, p=0,012). Foram observados picos graves em 15,6% do grupo de Benlysta em comparação com 23,7% no grupo de placebo ao longo das 52 semanas de observação (diferença observada entre tratamentos =-8,1%: risco relativo=0,64, p=0,0011).

Benlysta demonstrou melhorias na fadiga quando comparado com placebo, medido pela escala de fadiga FACIT na análise combinada. Esta alteração média do resultado à Semana 52 a partir da linha de base inicial é significativamente maior com Benlysta quando comparado com placebo (4,70 vs 2,46, p=0,0006).

Análises univariadas e multivariadas do objetivo primário em subgrupos pré-especificados demonstraram que o maior benefício foi observado em doentes com atividade mais elevada da doença incluindo doentes com resultados SELENA SLEDAI ≥ 10, doentes que necessitavam de esteroides para controlar a sua doença e doentes com níveis de complemento baixos.

Uma análise subsequente identificou subgrupos de resposta elevada, tais como doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos para anti ds-ADN na linha de base inicial, ver Tabela 2. Destes doentes, 64,5% tinham resultados SELENA SLEDAI ≥ 10 na linha de base inicial.

Tabela 2: Doentes com níveis de complemento baixos e resultados positivos anti ds-ADN na linha de base inicial

Subgrupo	**Anti-dsADN positivo E complemento baixo**	
BLISS-76 e BLISS-52 dados combinados	**Placebo (n=287)**	**Benlysta 10 mg/kg (n=305)**
Taxa de resposta *systemic lupus erythematosus responder index* (SRI) à Semana 52 (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	31,7	51,5 (p<0,0001) 19,8
Taxa de resposta SRI à Semana 52 (excluindo alterações de complemento e anti ds-ADN) (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	28,9	46,2 (p<0,0001) 17,3
Picos graves ao longo das 52 semanas Doentes que sofreram um pico grave (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%) Tempo até um pico grave [HR (95% CI)]	29,6	19,0 10,6 0,61 (0,44, 0,85) (P=0,0038)
Redução de prednisolona em ≥25% desde a linha de base inicial até ≤7,5 mg/dia durante as semanas 40 até 52* (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964) 6,3
Melhoria na escala de fadiga FACIT desde a linha de base inicial até à Semana 52 (média) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (diferença média)	1,99	4,21 (p=0,0048) 2,21
Apenas Estudo BLISS-76	**Placebo (n=131)**	**Benlysta 10 mg/kg (n=134)**
Taxa de resposta SRI à Semana 76 (%) Diferença entre tratamentos observada vs placebo (%)	27,5	39,6 (p=0,0160) 12,1

* Entre doentes com dose de prednisolona >7,5 mg/dia na linha de base inicial

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Benlysta num ou mais sub-grupos da população pediátrica com LES (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Idade e etnia
Não foram incluídos nos ensaios clínicos controlados doentes suficientes com mais de 65 anos de idade, ou doentes de etnia negra/afro-americana, para se poderem retirar conclusões significativas sobre os efeitos da idade ou etnia nos resultados clínicos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos descritos abaixo são baseados em estimativas dos parâmetros da população para os 563 doentes que receberam 10 mg/kg de Benlysta nos dois estudos de Fase III.

Absorção
Benlysta é administrado por perfusão intravenosa. As concentrações séricas máximas de belimumab foram geralmente observadas no final da perfusão ou pouco depois. A concentração máxima sérica foi 313 µg/ml (intervalo: 173-573 µg/ml) baseado na simulação do perfil concentração-tempo utilizando os parâmetros típicos para um modelo farmacocinético populacional.

Distribuição
Belimumab distribuiu-se para os tecidos com um volume total de distribuição de 5,29 litros.

Biotransformação
Belimumab é uma proteína para a qual a via metabólica expectável é a degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais por enzimas proteolíticas largamente disseminadas. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Eliminação
As concentrações séricas de belimumab diminuíram de forma bi-exponencial, com um tempo de semivida de distribuição de 1,75 dias e um tempo de semivida de eliminação de 19,4 dias. A depuração sistémica foi de 215 ml/dia (intervalo: 69-622 ml/dia).

População pediátrica: Não existem dados farmacocinéticos em doentes pediátricos.

Indivíduos idosos (com 65 anos de idade ou mais): Benlysta foi estudado num número limitado de doentes idosos. Dentro da população total com LES nos estudos com administração intravenosa, a idade não afetou a exposição ao belimumab na população farmacocinética em análise. Contudo, dado o reduzido número de indivíduos com 65 ou mais anos de idade, um efeito relacionado com a idade não pode ser conclusivamente excluído.

Compromisso Renal: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de Benlysta. Durante o desenvolvimento clínico, Benlysta foi estudado em doentes com LES e compromisso renal (261 indivíduos com compromisso renal moderado, depuração da creatinina ≥30 e <60 ml/min; 14 indivíduos com compromisso renal grave, depuração da creatinina ≥15 e <30 ml/min). A redução na depuração sistémica estimada por modelo farmacocinético populacional para doentes nos objetivos médios das categorias de compromisso renal relativamente a doentes com depuração média da creatinina na população farmacocinética (79,9 ml/min) foi de 1,4% para compromisso renal ligeiro (75 ml/min), 11,7% para moderado (45 ml/min) e 24,0% para grave (22,5 ml/min). Apesar da proteinúria (≥ 2 g/dia) ter aumentado a depuração do belimumab e diminuições na depuração da creatinina ter diminuído a depuração do belimumab, estes efeitos estavam dentro do intervalo de variabilidade esperado. Consequentemente, não é recomendado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático: Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética do belimumab. As moléculas IgG como o belimumab são catabolizadas por enzimas proteolíticas largamente distribuídas, que não estão restritas ao tecido hepático, e alterações da função hepática não irão provavelmente ter qualquer efeito na eliminação do belimumab.

Peso corporal/IMC: O doseamento de belimumab ajustado ao peso leva a uma exposição diminuída para indivíduos com baixo peso (IMC<18,5) e a uma exposição aumentada em indivíduos obesos (IMC≥30). As alterações na exposição dependentes do IMC não levaram a alterações correspondentes na eficácia. A exposição aumentada em indivíduos obesos a receberem 10 mg/kg belimumab não levou a um aumento global das taxas de acontecimentos adversos ou de acontecimentos adversos graves quando comparados com indivíduos obesos a receber placebo. Contudo, foram observadas taxas mais elevadas de náuseas, vómitos e diarreia em doentes obesos. Nenhum destes efeitos gastrointestinais em doentes obesos foi grave. Não é recomendado nenhum ajuste de dose para indivíduos de baixo peso ou obesos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva.

A administração intravenosa e subcutânea em macacos resultou numa redução esperada do número de células B periféricas e nos tecidos linfoides sem achados toxicológicos associados.

Foram realizados estudos reprodutivos em macacos fêmea cynomolgus grávidas a receber 150 mg/kg de belimumab por perfusão intravenosa (aproximadamente 9 vezes a exposição clínica máxima antecipada em seres humanos) a cada 2 semanas durante 21 semanas, e o tratamento com Benlysta não foi associado com efeitos negativos diretos ou indiretos relacionados com toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade. Os resultados relacionados com o tratamento foram limitados à redução das células B, esperada e reversível, tanto nas progenitoras como nas crias e à redução reversível dos níveis de IgM nas crias de macacos. As contagens de células B recuperaram após a cessação do tratamento com belimumab cerca de 1 ano após parto em macacos adultos e perto dos 3 meses de vida nas crias de macacos; os níveis de IgM em crias expostas *in utero* a belimumab recuperaram por volta dos 6 meses de idade.

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina em macacos foram determinados em 6 meses de estudos de toxicidade de dose repetida, em doses de até 50 mg/kg inclusive. Não foram notadas alterações relacionadas com o tratamento nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos de animais sexualmente maduros. Uma avaliação informal do ciclo menstrual em fêmeas não demonstrou alterações relacionadas com o belimumab.

Uma vez que belimumab é um anticorpo monoclonal não foram realizados estudos de genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade ou estudos de fertilidade (masculinos ou femininos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Citrato de sódio (E331)
Sacarose
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Belimumab não é compatível com glucose a 5%.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos
5 anos.

Solução reconstituída
Após reconstituição com água para preparações injetáveis, a solução reconstituída, se não utilizada imediatamente, deve ser protegida da luz solar direta e armazenada refrigerada entre 2ºC e 8ºC.

Solução reconstituída e diluída para perfusão
A solução de Benlysta diluída em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pode ser armazenada entre 2ºC a 8ºC ou à temperatura ambiente (15ºC - 25ºC).

O tempo total entre a reconstituição de Benlysta até à conclusão da perfusão não deve exceder 8 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis não abertos
Conservar no frigorífico (2ºC -8ºC).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro tipo I (20 ml), selados com uma rolha de clorobutilo siliconizada, sem látex, e um selo de abertura fácil de alumínio.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução para perfusão

<u>Reconstituição</u>

A reconstituição e diluição devem ser executadas em condições assépticas.

Aguardar 10-15 minutos para que o frasco para injetáveis aqueça até à temperatura ambiente (15ºC-25ºC).

O frasco para injetáveis de uso único de 400 mg de belimumab é reconstituído em 4,8 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

O fluxo de água para preparações injetáveis deve ser dirigido para a face lateral do frasco para injetáveis de forma a minimizar a formação de espuma. Rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos. Deixar o frasco para injetáveis em repouso à temperatura ambiente (15ºC - 25ºC) durante a reconstituição, rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos a cada

5 minutos até que o pó esteja dissolvido. Não agitar. A reconstituição normalmente está completa em 10 a 15 minutos após a adição da água, mas poderá demorar até 30 minutos.

Proteger a solução reconstituída da luz solar.

Se for utilizado um aparelho de reconstituição mecânico para reconstituir Benlysta, não se deve exceder as 500 rpm e o frasco para injetáveis não deve ser agitado durante mais do que 30 minutos.

Quando a reconstituição estiver completa, a solução deve apresentar-se opalescente e incolor a amarelo pálido e sem partículas. Contudo, são aceitáveis e expectáveis pequenas bolhas de ar.

Após a reconstituição, um volume de 5 ml (correspondente a 400 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis.

Diluição

O medicamento reconstituído é diluído para 250 ml com uma solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Não devem ser utilizadas soluções intravenosas de glucose a 5% porque são incompatíveis com Benlysta.

A partir de um saco de perfusão ou frasco de 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) retirar e eliminar um volume igual ao volume da solução reconstituída de Benlysta necessário para a dose do doente. Seguidamente, adicionar o volume necessário da solução reconstituída de Benlysta ao saco ou frasco de perfusão. Inverter suavemente o saco ou frasco para homogeneizar a solução. Toda a solução não utilizada nos frascos para injetáveis deve ser eliminada.

Inspecionar visualmente a solução de Benlysta para a presença de partículas e descoloração antes da administração. Eliminar a solução se forem observadas partículas ou descoloração.

O tempo total a partir da reconstituição de Benlysta até ao final da perfusão não deve exceder 8 horas.

Modo de administração

Benlysta é perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não deve ser perfundido concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros fármacos. Não foram realizados estudos de compatibilidade físicos ou bioquímicos para avaliar a administração concomitante de Benlysta com outros fármacos.

Não foram observadas incompatibilidades entre Benlysta e sacos de cloreto de polivinilo ou poliolefina.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Large Scale Manufacturing (LSM) Facility
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana No. 90
I-43056 San Polo di Torrile, Parma
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Obrigação de concretizaras medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	**Data Limite**
O Titular da AIM deve providenciar um relatório com os dados referentes a 5 anos de um estudo alargado de segurança com aleatorização controlado por placebo, duplamente cego, baseado num protocolo acordado com o CHMP. O estudo irá avaliar, ao longo de um período mínimo de 1 ano, a incidência de mortalidade por todas as causas e os acontecimentos adversos de especial interesse em doentes com lúpus eritematoso sistémico. Estes acontecimentos adversos de especial interesse abrangem infeções graves (incluindo infeções oportunistas graves e não graves e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)), neoplasias (incluindo cancro da pele não-melanoma), reações de hipersensibilidade e à perfusão, e acontecimentos psiquiátricos graves incluindo perturbações de humor, ansiedade e suicídio.	31 de dezembro de 2019
O Titular da AIM deve também de providenciar um relatório com os dados referentes à base de dados de segurança controlada a longo prazo onde todos os doentes são seguidos durante um período mínimo de 5 anos, com base no protocolo acordado com o CHMP. A base de dados de segurança irá avaliar a incidência da mortalidade por qualquer causa e acontecimentos adversos de especial interesse em doentes com lúpus eritematoso sistémico. Estes acontecimentos adversos de especial interesse incluem infeções graves (incluindo infeções oportunistas e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)), acontecimentos psiquiátricos graves selecionados e neoplasias (incluindo cancro da pele não-melanoma).	28 de fevereiro de 2026

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Belimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de belimumab (80 mg/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido cítrico mono-hidratado (E330), Citrato de sódio (E331), sacarose, polissorbato 80

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Apenas para uso único.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Belimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de belimumab (80 mg/ml após reconstituição)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido cítrico mono-hidratado (E330), Citrato de sódio (E331), sacarose, polissorbato 80

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Apenas para uso único.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/700/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 120 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Belimumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 400 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Belimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Benlysta 120 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Benlysta 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Belimumab

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Benlysta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta
3. Como utilizar Benlysta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Benlysta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Benlysta e para que é utilizado

Benlysta é um medicamento utilizado para o tratamento do lúpus (lúpus eritematoso sistémico, LES) em adultos (com e maiores de 18 anos de idade) cuja doença esteja ainda altamente ativa apesar do tratamento padrão.

O lúpus é uma doença na qual o sistema imunitário (o sistema que combate infeções) ataca as suas próprias células e tecidos, provocando inflamação e danos nos órgãos. Pode afetar qualquer órgão do corpo e pensa-se que envolve um tipo de células brancas sanguíneas chamado células B.

Benlysta contém belimumab (um anticorpo monoclonal). Diminui o número de células B no seu sangue bloqueando a ação do BLyS, uma proteína que ajuda as células B a viverem mais tempo e que se encontra em níveis aumentados nas pessoas com lúpus.

Ser-lhe-á administrado Benlysta bem como o seu tratamento habitual para o lúpus.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Benlysta

Não deve receber Benlysta:

- se tem **alergia** ao belimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Consulte o seu médico para saber se isto se pode aplicar a si

Tome especial cuidado com Benlysta:

Fale com o seu médico antes de Benlysta lhe ser administrado.

- se tiver uma **infeção** crónica (permanente) ou se tiver infeções repetidamente. O seu médico irá decidir se lhe pode ser dado Benlysta.

- se estiver a **planear ser vacinado ou tiver sido vacinado recentemente** (dentro dos últimos 30 dias). Certos tipos de vacinas não devem ser administrados imediatamente antes ou durante o tratamento com Benlysta.

- se o seu lúpus **afetar os seus rins ou sistema nervoso**;

- **se tem** VIH ou baixos níveis de imunoglobulinas;

- se tem ou tiver tido hepatite B ou C;

- se tiver tido um transplante de órgãos ou um transplante de medula óssea ou de células estaminais;

- se tiver tido cancro.

Informe o seu médico se alguma destas condições se aplicar a si

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma infeção do cérebro grave e ameaçadora da vida. A possibilidade de desenvolver LMP pode ser superior se estiver em tratamento com medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário, incluindo Benlysta.

Informe o seu médico imediatamente se tiver perda de memória, problemas em pensar, dificuldade em falar ou a andar, perda de visão ou problemas semelhantes que se tenham prolongado por vários dias.

Se tinha estes sintomas antes de iniciar o tratamento com Benlysta

Informe o seu médico imediatamente sobre alguma alteração nestes sintomas.

Outros medicamentos e Benlysta

Informe o seu médico se estiver a ser tratado com ciclofosfamida (um medicamento que afeta o seu sistema imunitário, utilizado para tratar alguns cancros e doenças autoimunes) ou um medicamento que afete as suas células B (utilizados para tratar cancro ou doenças inflamatórias). A associação destes medicamentos com Benlysta pode tornar o seu sistema imunitário menos efetivo. Isto pode aumentar o seu risco de sofrer uma infeção grave.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se começar a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Benlysta não é normalmente recomendado se estiver grávida.

- **Informe o seu médico se está grávida**, se pensa estar grávida, ou planeia engravidar. O seu médico irá decidir se lhe pode ser administrado Benlysta.

- **Use um método contracetivo eficaz** enquanto estiver a ser tratada com Benlysta e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

- **Se engravidar enquanto estiver a ser tratada com Benlysta** informe o seu médico.

Se estiver a amamentar

- **Informe o seu médico se estiver a amamentar**. É provável que Benlysta possa passar para o leite materno. O seu médico irá discutir consigo sobre se deve parar o tratamento com Benlysta enquanto estiver a amamentar ou se deve parar de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito de Benlysta sobre a sua capacidade de conduzir ou operar máquinas não é conhecido.

Benlysta contém:

Benlysta contém menos de 23 mg de sódio em cada dose e portanto é essencialmente livre de sódio.

3. Como utilizar Benlysta

Um enfermeiro ou um médico irão administrar-lhe Benlysta sob a forma de um líquido gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) ao longo de uma hora.

O seu médico irá decidir quanto à dose correta dependendo do seu peso corporal. A dose recomendada é 10 mg por cada quilograma (kg) do seu peso corporal.

Normalmente, é-lhe administrado Benlysta no primeiro dia de tratamento e depois novamente 14 e 28 dias mais tarde. Após isso, Benlysta é normalmente administrado uma vez a cada 4 semanas.

Medicamentos administrados antes de uma perfusão

O seu médico poderá decidir dar-lhe medicamentos que podem ajudar a diminuir qualquer reação à perfusão (administração gota-a-gota) antes de lhe ser administrado Benlysta. Estes medicamentos podem incluir um tipo de medicamentos chamados anti-histamínicos e um medicamento para evitar a subida da sua temperatura. Irá ser acompanhado atentamente e se, de facto, tiver quaisquer reações estas serão tratadas.

Se parar o tratamento com Benlysta

O seu médico irá decidir se necessita que lhe seja interrompido o tratamento com Benlysta.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações de hipersensibilidade ou reações à perfusão
Benlysta pode provocar uma reação à perfusão ou uma reação alérgica (hipersensibilidade). Estas podem afetar 1 a 10 utilizadores em 100, e podem ocasionalmente ser graves e podem ser ameaçadoras da vida. Estas reações são mais prováveis de ocorrer no dia, ou no dia seguinte, do primeiro ou do segundo tratamento com Benlysta.

Se manifestar algum dos seguintes sintomas de uma reação de hipersensibilidade ou de uma reação à perfusão, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente ou dirija-se à urgência médica do hospital mais próximo:

- inchaço da face, lábios, boca ou língua
- pieira, dificuldades em respirar ou falta de ar
- erupções cutâneas
- altos com comichão ou urticária

As reações adversas com Benlysta podem também ocorrer mais tarde, geralmente 5-10 dias após a medicação e incluem uma combinação de sintomas tais como erupção cutânea, sensação de maldisposição, cansaço, dores musculares, dores de cabeça e/ou inchaço da face.

Se manifestar algum destes sintomas, especialmente se manifestar uma associação destes sintomas, informe o seu médico ou enfermeiro.

Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

- infeções bacterianas, tais como infeções no tórax (peito) ou na bexiga
- sentir-se maldisposto, diarreia

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- temperaturas altas ou febre;
- contagens baixas de células sanguíneas brancas;
- infeções no nariz, garganta ou estômago;
- dor nas mãos ou pés;
- enxaqueca;
- insónia (problemas em dormir), depressão.

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- reações alérgicas graves, por vezes com inchaço da face ou boca causando dificuldades em respirar;
- inchaço da face, lábios e língua;
- erupção na pele;
- inchaços elevados com comichão ou urticária.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver algum destes sintomas.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Benlysta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC).

Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Benlysta

- A substância ativa é belimumab.

  Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 120 mg de belimumab.

  Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de belimumab.

- Os outros componentes são ácido cítrico mono-hidratado (E330), citrato de sódio (E331), sacarose e polissorbato 80.

Qual o aspeto de Benlysta e conteúdo da embalagem

Benlysta é fornecido como um pó branco a esbranquiçado para solução para perfusão, num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha siliconizada sem látex e um selo de alumínio de abertura fácil.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

Fabricante
GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90
I-43056 San Polo di Torrile
Parma

Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel:+ 385 1 6051 999

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva
GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom
GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revestido pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde:

Instruções para utilização e manipulação - reconstituição, diluição e administração

1) Como reconstituir Benlysta

A reconstituição e diluição necessitam de ser executadas sob condições assépticas.

Aguardar 10-15 minutos para que o frasco para injetáveis aqueça até à temperatura ambiente (15ºC-25ºC).

AVISO: Os frascos para injetáveis de 5 ml e 20 ml são reconstituídos com volumes diferentes de solvente, ver abaixo:

Frasco para injetáveis de 120 mg

O frasco para injetáveis de uso único de 120 mg de Benlysta é reconstituído com 1,5 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

Frasco para injetáveis de 400 mg

O frasco para injetáveis de uso único de 400 mg de Benlysta é reconstituído com 4,8 ml de água para preparações injetáveis para obter uma concentração final de 80 mg/ml de belimumab.

Quantidade de Benlysta	Tamanho de frasco para injetáveis	Volume de solvente	Concentração final
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

O fluxo de água para preparações injetáveis deve ser dirigido para a face lateral do frasco para injetáveis de forma a minimizar a formação de espuma. Rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos. Deixar o frasco para injetáveis em repouso à temperatura ambiente (15ºC-25ºC) durante a reconstituição, rodar suavemente o frasco para injetáveis durante 60 segundos a cada 5 minutos até que o pó esteja dissolvido. Não agitar. A reconstituição normalmente está completa em 10 a 15 minutos após a adição da água, mas pode demorar até 30 minutos. Proteja a solução reconstituída da luz solar.

Se for utilizado um aparelho de reconstituição mecânico para reconstituir Benlysta, não se deve exceder as 500 rpm e o frasco para injetáveis não deve ser agitado durante mais do que 30 minutos.

2) Antes de diluir Benlysta

Quando a reconstituição estiver completa, a solução deve apresentar-se opalescente e incolor a amarelo pálido e sem partículas. Contudo, são expectáveis e aceitáveis pequenas bolhas de ar.

Frasco para injetáveis de 120 mg

Após a reconstituição, um volume de 1,5 ml (correspondente a 120 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis de 5 ml.

Frasco para injetáveis de 400 mg

Após a reconstituição, um volume de 5 ml (correspondente a 400 mg de belimumab) pode ser retirado de cada frasco para injetáveis de 20 ml.

3) Como diluir a solução para perfusão

O medicamento reconstituído é diluído para 250 ml com uma solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Não devem ser utilizadas soluções intravenosas de glucose a 5% porque são incompatíveis com Benlysta.

A partir de um saco ou frasco de perfusão de 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) retirar e eliminar um volume igual ao volume de solução de Benlysta reconstituída necessário para a dose do doente. Seguidamente, adicionar o volume necessário da solução reconstituída de Benlysta ao saco ou frasco de perfusão. Inverter suavemente o saco ou frasco para homogeneizar a solução. Toda a solução não utilizada nos frascos deve ser eliminada.

Inspecionar visualmente a solução de Benlysta para a presença de partículas e descoloração antes da administração. Eliminar a solução se forem observadas partículas ou descoloração.

Se não for utilizada imediatamente, a solução reconstituída deve ser protegida da luz solar direta e armazenada de forma refrigerada a 2ºC-8ºC. As soluções diluídas em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) podem ser armazenadas a 2ºC-8ºC ou a temperatura ambiente (15ºC-25ºC).

O tempo total a partir da reconstituição de Benlysta até ao final da perfusão não deve exceder 8 horas.

4) Como administrar a solução diluída

Benlysta é perfundido durante um período de 1 hora.

Benlysta não deve ser perfundido concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros fármacos. Não foram observadas incompatibilidades entre Benlysta e sacos de cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefina.

Ver secção 5 deste folheto para instruções sobre como conservar Benlysta.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.