

Benlysta

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

**Pó liofilizado para solução para infusão
intravenosa**

120 MG e 400 MG



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta®
belimumabe

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa.

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 5 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola de 120 mg contém:

belimumabe.....120 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

Cada frasco ampola de 400 mg contém:

belimumabe.....400 mg
excipientes*.....q.s.p para 1 frasco-ampola

***Excipientes:** ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, sacarose, polissorbato 80.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Benlysta® é indicado como terapia adjuvante em pacientes a partir de 5 anos de idade com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores.

Benlysta® é indicado em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão (ver a seção 2. Resultados de Eficácia).

A eficácia de **Benlysta®** não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infusão intravenosa em pacientes adultos

LES

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

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

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

Estudo 2 e Estudo 3

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

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

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

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

dias 0, 14, 28 e, a seguir, a cada 28 dias por 48 ou 72 semanas.

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

- redução maior do que ou igual a 4 pontos na pontuação SELENA-SLEDAI; e
- nenhuma pontuação de domínio de órgão A do British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) ou duas novas pontuações de domínio de órgão B do BILAG; e
- nenhum agravamento (aumento menor do que 0,30 pontos) na pontuação de Avaliação Global do Médico (PGA, Physician's Global Assessment).

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

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

Tabela 1: Taxa de resposta na semana 52

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

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

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

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

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

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

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

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Taxa de resposta SRI na semana 76 (%): Diferença de tratamento observada vs placebo (%)	27,5	39,6 (P=0,0160) 12,1
--	------	-------------------------

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

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

A eficácia e segurança de **Benlysta**® em combinação com um único ciclo de rituximabe foi estudado num estudo de Fase III, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, de 104 semanas que incluiu 292 pacientes (BLISS-BELIEVE). O objetivo primário foi a proporção de indivíduos com o estado da doença controlado definido como um resultado SLEDAI-2K ≤ 2 , alcançado sem imunossuppressores e com corticosteroides numa dose equivalente de prednisona ≤ 5 mg/dia na Semana 52. Isto foi alcançado em 19,4% (n=28/144) dos pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com rituximabe e em 16,7% (n=12/72) dos pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com placebo (odds ratio 1,27; IC95%: 0,60, 2,71; p=0,5342). Foi observado uma frequência maior de eventos adversos (91,7% vs. 87,5%), eventos adversos graves (22,2% vs. 13,9%) e infeções graves (9,0% vs. 2,8%) em pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com rituximabe quando comparados com **Benlysta** em combinação com placebo.

Nefrite lúpica

A eficácia e a segurança da dose de 10 mg/kg de belimumabe administrada de forma intravenosa no decorrer de 1 hora nos dias 0, 14, 28 e após isso, a cada 28 dias foi avaliada em um estudo de Fase III randomizado (1:1), duplo-cego, controlado com placebo (BEL114054) com duração de 104 semanas que incluiu 448 pacientes com nefrite lúpica ativa. Os pacientes tinham um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação ACR, biópsia comprovando a nefrite lúpica de Classe III, IV, e/ou V e com doença renal ativa no momento da seleção e recebendo a terapia padrão. A terapia padrão incluiu corticosteroides com ou [1] micofenolato de mofetila para indução e manutenção (n = 329), ou [2] ciclofosfamida para indução seguida de azatioprina para manutenção (n = 119). Em cada um dos grupos de terapia padrão [1] e [2], 50% dos pacientes estavam no grupo de placebo e 50% no grupo de belimumabe. Esse estudo foi realizado na Ásia, América do Norte, América do Sul e Europa. A idade média dos pacientes era de 31 anos (faixa etária 18 a 77 anos); a maioria (88%) dos pacientes era do sexo feminino.

O desfecho primário de eficácia foi a Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR) na semana 104, definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 dos seguintes parâmetros: proporção de proteína urinária: creatinina (uPCR) $\leq 0,7$ e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou nenhuma redução na TFGe de $> 20\%$ do valor pré-flare.

Os principais desfechos secundários incluíam:

- A Resposta Renal Completa (CRR), definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 e dos seguintes parâmetros: uPCR $< 0,5$ e eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m² ou nenhuma diminuição do valor pré-flare do eGFR $> 10\%$.
- PERR na Semana 52.
- Tempo até um evento renal relacionado ou óbito (evento renal relacionado é definido como um primeiro evento de doença renal de estágio terminal, duplicação da creatinina sérica, piora renal [definida como aumento da proteinúria, e/ou comprometimento da função renal], ou recebimento de terapia proibida relacionada à doença renal).

Para os desfechos de PERR e CRR, o tratamento com esteroides deveria ser reduzido para ≤ 10 mg/dia a partir da semana 24 para ser considerado como respondedor. Para esses desfechos, pacientes que abandonaram o tratamento ou o estudo precocemente ou que receberam medicamentos proibidos foram considerados não respondedores.

A proporção de pacientes que alcançaram a PERR na semana 104 foi significativamente maior nos pacientes que receberam belimumabe em comparação ao grupo placebo. Os principais desfechos secundários também mostraram uma melhoria significativa com belimumabe em comparação ao grupo placebo (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados de Eficácia em pacientes adultos com nefrite lúpica

Desfecho de eficácia	Placebo N=223	belimumabe 10 mg/kg N=223	Diferença observada vs placebo	Odds/Hazard ratio vs placebo (95% IC)	Valor P
PERR na semana 104 ¹ Respondedores	32.3%	43.0%	10.8%	OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
Componentes PERR					
Proteína urinária: creatinina ≤ 0.7	33.6%	44.4%	10.8%	OR 1.54 (1.04, 2.29)	0.0320
TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de $> 20\%$ do valor pré-flare.	50.2%	57.4%	7.2%	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
Nenhuma falha no tratamento ³	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
CRR na semana 104 ¹ Respondedores	19.7%	30.0%	10.3%	OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
Componentes CRR					
Proteína urinária: creatinina < 0.5	28.7%	39.5%	10.8%	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de $> 10\%$ do valor pré-flare	39.9%	46.6%	6.7%	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
Nenhuma falha no tratamento ³	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
PERR na semana 52 ¹ Respondedores	35.4%	46.6%	11.2%	OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
Tempo até um evento renal relacionado ou óbito ¹ Porcentagem de pacientes com evento ² Tempo até um evento [Hazard ratio (95% IC)]	28.3%	15.7%	-	0.51 (0.34, 0.77)	0.0014
¹ PERR na semana 104 foi a análise primária de eficácia; CRR na semana 104, PERR na semana 52 e tempo até um evento renal relacionado ou óbito foram incluídos na hierarquia de teste pré-especificada.					

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

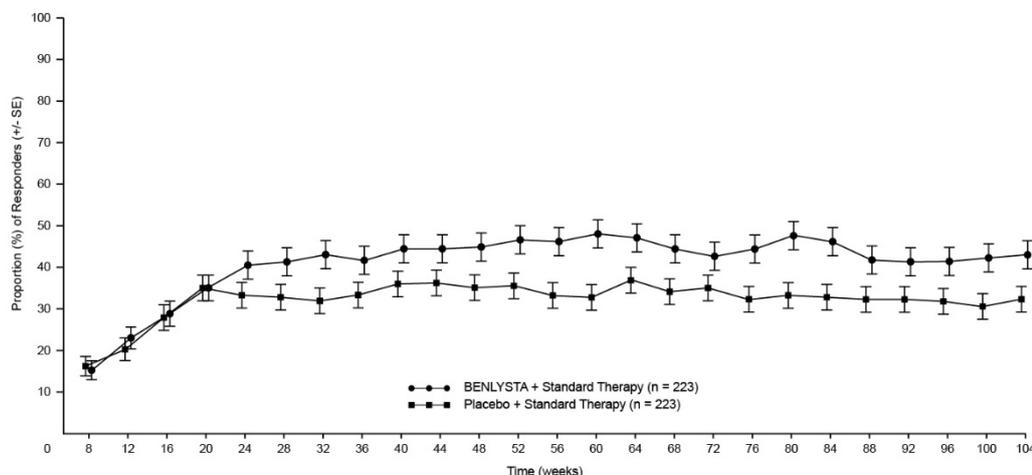
Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Desfecho de eficácia	Placebo N=223	belimumabe 10 mg/kg N=223	Diferença observada vs placebo	Odds/Hazard ratio vs placebo (95% IC)	Valor P
² Ao excluir mortes da análise (1 para belimumabe; 2 para placebo), a porcentagem de pacientes com um evento renal foi de 15,2% para o belimumabe em comparação com 27,4% para o placebo (HR = 0.51; 95% IC: 0.34, 0.78).					
³ Falha no tratamento: paciente que tomou medicação proibida pelo protocolo.					

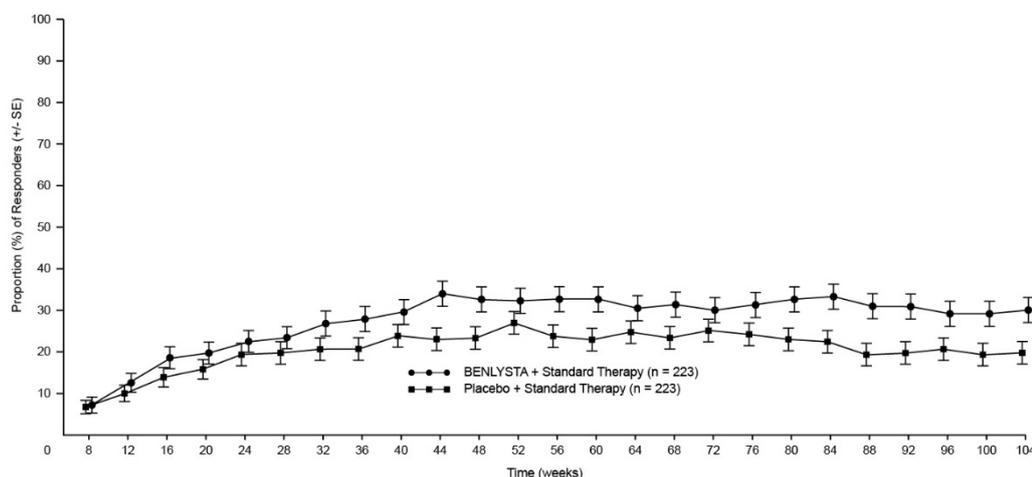
Uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiu o endpoint de PERR a partir da Semana 24 em comparação ao placebo, e essa diferença de tratamento manteve-se até a Semana 104. A partir da Semana 12, uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiram o desfecho de CRR em comparação ao placebo e a diferença numérica manteve-se até a semana 104 (Figura 1).

Figura 1. Taxa de resposta por visita de adultos com nefrite lúpica

Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR)



Resposta Renal Completa (CRR)



Infusão intravenosa em pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de belimumabe foram avaliadas em um estudo de Fase II (BEL114055) randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, de 52 semanas em 93 pacientes pediátricos com diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação do American College of Rheumatology. Os pacientes apresentavam atividade do LES, definida como pontuação SLENA-SLEDAI maior ou igual a 6 e autoanticorpos positivos na triagem, conforme definido nos ensaios com adultos. Os pacientes estavam em um regime estável de tratamento do LES (padrão de atendimento) e tinham critérios de inclusão e exclusão semelhantes aos dos estudos com adultos. Este estudo foi realizado nos EUA, América do Sul, Europa e Ásia. A idade média dos pacientes foi de 15 anos (faixa de 6 a 17 anos). A maioria dos pacientes (94,6%) era do sexo feminino.

A eficácia primária foi o *SLE Responder Index* (SRI) na semana 52, conforme descrito nos ensaios intravenosos em adultos. Houve uma proporção maior de pacientes pediátricos que obtiveram uma resposta SRI nos que receberam belimumabe em comparação com placebo. A resposta para os componentes individuais foi consistente no ponto final com a do SRI (Tabela 4).

Tabela 4: Taxa de resposta pediátrica na semana 52

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Resposta ¹	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)
<i>SLE Responder Index (%)</i>	43,6	52,8
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(17/39)	(28/53) 1,49 (0,64, 3,46)
Componentes do <i>SLE Responder Index</i>		
Porcentagem de pacientes com redução no SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6	54,7
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(17/39)	(29/53) 1,62 (0,69, 3,78)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo índice BILAG (%)	61,5	73,6
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(24/39)	(39/53) 1,96 (0,77, 4,97)
Porcentagem de pacientes sem piora pelo PGA (%)	66,7	75,5
Odds ratio (95% CI) vs placebo	(26/39)	(40/53) 1,70 (0,66, 4,39)

¹ As análises excluíram qualquer indivíduo que faltou na avaliação inicial para qualquer um dos componentes (1 indivíduo no grupo placebo).

Pacientes pediátricos que receberam 10 mg/kg de belimumabe intravenoso tiveram um risco 64% menor de experimentar atividade de doença grave em comparação com o grupo placebo (taxa de risco 0,36, IC 95%: 0,15, 0,86). Entre os pacientes que sofreram atividade grave da doença, o dia médio da primeira atividade foi o dia 113 no grupo placebo e o dia 150 no grupo tratado com belimumabe. Isto foi consistente com os resultados dos ensaios clínicos intravenosos em adultos.

Usando os critérios de avaliação de resposta do LES juvenil do American College of Rheumatology (PRINTO/ACR), uma proporção maior de pacientes pediátricos demonstrou melhora no grupo que recebeu belimumabe em comparação com o grupo placebo (Tabela 5).

Tabela 5: Taxa de resposta PRINTO/ACR na semana 52

	Proporção de pacientes com pelo menos 50% de melhora em qualquer 2 de 5 componentes* e não mais de um dos demais agravamentos em mais de 30%		Proporção de pacientes com pelo menos 30% de melhora em qualquer 3 de 5 componentes* e não mais de um dos demais agravamento em mais de 30%	
	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)	Placebo (n = 40)	belimumabe 10 mg/kg (n = 53)
Resposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferença observada vs placebo		25,38		25,33
Odds ratio (95% CI) vs placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

*Os cinco componentes PRINTO/ACR foram alterados em porcentagem na semana 52 em: Avaliação Global dos Pais (Parent GA), PGA, pontuação SELENA SLEDAI, proteinúria de 24 horas e Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida - Escala de Núcleo Genérica (PedsQL GC) pontuação no domínio de funcionamento físico.

Efeito em pacientes negros

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L04AG04

Mecanismo de ação

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

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

Efeito farmacodinâmico

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

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

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Em uma extensão do estudo de LES de longa duração não-controlado, as células B (incluindo *naïve*, ativadas, plasmócitos e células do subconjunto B do LES) e níveis de IgG foram acompanhados por mais de 7 anos com tratamento em curso. Uma redução substancial e sustentada em vários subconjuntos de células B foi observada resultando em reduções médias de 87% em células B *naïve* (virgens), 67% em células B de memória, 99% em células B ativadas, e 92% em células de plasmócitos após mais de 7 anos de tratamento. Depois de cerca de 7 anos, uma redução média de 28% nos níveis de IgG foi observada com 1,6% dos indivíduos experimentando uma diminuição nos níveis de IgG para abaixo de 400 mg/dL. Ao longo do estudo, a incidência de eventos adversos em geral permaneceu estável ou diminuiu.

Em um estudo de fase II em pacientes pediátricos com LES, a resposta farmacodinâmica foi consistente com os dados com adultos.

Nos pacientes com nefrite lúpica ativa, a continuidade do tratamento com belimumabe ou com placebo mostrou um aumento nos níveis séricos de IgG, o que foi associado à uma diminuição da proteinúria. Em comparação ao placebo, aumentos menores dos níveis de IgG sérico foram observados no grupo de belimumabe, o que era esperado devido ao mecanismo conhecido do belimumabe. Na semana 104, o percentil de aumento médio a partir da linha de base do IgG foi de 17% para o belimumabe e de 37% para o placebo. Reduções dos auto anticorpos, aumentos do complemento e reduções no total de células B e subconjuntos de células B circulantes foram compatíveis com os estudos de LES.

Imunogenicidade

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

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

Em um estudo de fase II em pacientes pediátricos com LES, 9 entre 53 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Em estudo fase III com belimumabe 10mg/kg administrado por via intravenosa em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa, nenhum dos 224 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos detalhados abaixo se baseiam nas estimativas de parâmetros de população específicas de 563 pacientes com LES que receberam 10 mg/kg (dias 0, 14, 28, e depois a cada 28 dias até a semana 52) de belimumabe em dois estudos de fase III em pacientes adultos.

Absorção

Após administração intravenosa, observaram-se suas concentrações séricas máximas ($C_{máx}$), de modo geral, ao término da infusão ou logo após. O $C_{máx}$ foi de 313 microgramas/mL no estado de equilíbrio, com base na simulação do perfil de concentração-tempo, empregando-se os valores paramétricos típicos do modelo farmacocinético da população.

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Nefrite lúpica

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada em 224 pacientes adultos com nefrite lúpica que receberam 10mg/kg de belimumabe intravenoso (dias 0, 14, 28 e, após isso, a cada 28 dias até 104 semanas). Em pacientes com nefrite lúpica, devido à depuração adicional associada à proteinúria, a exposição ao belimumabe foi inicialmente menor do que a observada em estudos com LES e menor exposição ao belimumabe foi observada em pacientes com maior proteinúria. Quando a proteinúria diminuiu para aproximadamente ≤ 1 g/g após o tratamento, a depuração e a exposição do belimumabe foram semelhantes às observadas em pacientes com LES que recebem belimumabe 10 mg/kg por via intravenosa. Os dados disponíveis não suportam um ajuste da dose em pacientes com proteinúria elevada.

Com base na modelagem e na simulação da análise farmacocinética populacional, prevê que as concentrações médias-estacionárias da administração subcutânea de 200 mg de belimumabe uma vez na semana em adultos com nefrite lúpica sejam similares àquelas observadas em adultos com nefrite lúpica recebendo 10 mg/kg de belimumabe intravenoso a cada 4 semanas

Transição de administração de Benlysta® intravenoso para subcutâneo

LES

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

Nefrite lúpica

Entre uma e duas semanas após a conclusão das primeiras duas doses intravenosas, espera-se que os pacientes com nefrite lúpica passando pela transição de



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

10mg/kg de belimumabe intravenoso para 200mg subcutâneo semanalmente tenham concentrações séricas médias de belimumabe, semelhantes aos pacientes que receberam a dose intravenosa de 10mg/kg a cada 4 semanas com base nas simulações de farmacocinética populacional (PK) (ver Posologia e Modo de Uso).

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

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

Grupos de pacientes especiais

Idosos

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

Crianças e adolescentes

Os parâmetros farmacocinéticos são baseados em estimativas de parâmetros populacionais de 53 pacientes de um estudo de Fase II em pacientes pediátricos. Após administração intravenosa de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, posteriormente, em intervalos de 4 semanas, as exposições ao belimumabe foram semelhantes entre pacientes pediátricos e adultos com LES. Os valores médios geométricos de C_{max} e AUC no estado estacionário foram 305 e 2569 dias por $\mu\text{g/mL}$ no grupo de 5 a 11 anos e de 317 e 3126 dias por $\mu\text{g/mL}$ no grupo de 12 a 17 anos.

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Outras características dos pacientes

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante com outras terapias biológicas

Dados disponíveis não suportam a segurança e eficácia de rituximabe coadministrado com belimumabe em pacientes com LES (ver Seção 2. Resultados de Eficácia). A segurança e eficácia de belimumabe em combinação com outras terapias biológicas, inclusive as direcionadas para células B não foi estabelecida. Portanto, não se recomenda o uso de **Benlysta®** em combinação com outra terapia biológica.

Reações à infusão e hipersensibilidade

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

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

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

Risco de infecções

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

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

Em estudos clínicos, a incidência global de infecções foi de 70% no grupo recebendo belimumabe e 67% no grupo recebendo placebo. As infecções que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes recebendo belimumabe e pelo menos 1% mais frequentemente do que em pacientes recebendo placebo foram



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

nasofaringite, bronquite, faringite, cistite, gastroenterite viral, pneumonia e celulite. Infecções graves ocorreram em 5% dos pacientes que receberam belimumabe ou placebo. Infecções resultantes em morte ocorreram em 0,3% (4/1458) dos doentes tratados com belimumabe e em 0,1% (1/675) dos pacientes que receberam placebo. Foram relatados casos de infecção por *influenza* entre as infecções mais frequentes (que ocorrem em mais de 5% dos pacientes tratados com belimumabe). Embora a *influenza* tenha sido um evento comum, isso não ocorreu pelo menos 1% mais frequentemente com belimumabe do que em pacientes recebendo placebo.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

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

Riscos de neoplasias

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

Imunização

Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados sobre transmissão secundária de infecção de pessoas que recebem vacinas de vírus vivos para os pacientes que tomam belimumabe ou sobre o efeito de belimumabe em novas imunizações. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações. No entanto, em um estudo que avaliou a resposta de uma vacina pneumocócica 23-valente, a resposta imune global aos diferentes sorotipos foram similares em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) recebendo belimumabe, comparado com aqueles que não estavam recebendo tratamento no momento da vacinação. Dados limitados sugerem que belimumabe não afeta significativamente a habilidade de manutenção da resposta imune protetora de imunizações recebidas antes da administração de belimumabe.

Mortalidade

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

Raça

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

Depressão e Suicídio

Em estudos clínicos controlados, os distúrbios psiquiátricos (depressão, comportamento e intenção suicida) foram reportados com maior frequência em pacientes tratados com **Benlysta**®, incluindo um suicídio em um paciente que estava recebendo 10 mg/Kg e um suicídio em um paciente que estava recebendo 1 mg/Kg (ver Reações Adversas). Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio, considerando o histórico médico do paciente e o atual estado psiquiátrico antes do tratamento com **Benlysta**® e continuar o monitoramento dos pacientes durante o tratamento. Pacientes em tratamento com **Benlysta**® (e cuidadores, quando houver) devem ser instruídos a entrar em contato com o profissional de saúde caso sofram de depressão ou agravamento da depressão, pensamentos ou comportamento suicida ou alterações do humor. O risco e benefício do tratamento com **Benlysta**® devem ser avaliados em pacientes que desenvolvam tais sintomas.

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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

Gravidez e lactação

Fertilidade

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

Gravidez

Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados. Os dados de pós-comercialização obtidos a partir de um registro prospectivo de gravidez recolheram informações sobre a gravidez em mulheres expostas a belimumabe. Devido ao reduzido tamanho amostral alcançado, não podem ser tiradas conclusões definitivas deste registro com relação ao risco potencial de defeitos congênitos após a exposição ao belimumabe.

Os anticorpos da imunoglobulina G (IgG), inclusive o belimumabe, podem atravessar a placenta. Só se deve usar belimumabe durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto.

Se a prevenção da gravidez for mandatória, mulheres férteis devem adotar os métodos anticoncepcionais adequados ao longo de toda a terapia com belimumabe e durante pelo menos quatro meses após a conclusão do último tratamento com esse agente.

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



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

o monitoramento dos filhos de mães tratadas para a redução de células B, considerar o adiamento da vacinação infantil com vacinas de vírus vivos, já que, a redução de células B em crianças também pode interferir com a resposta a imunizações (ver Advertências e Precauções).

Lactação

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizaram estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

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

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

Solução reconstituída:

Depois da reconstituição com água para injeção e da diluição em cloreto de sódio 0,9% (solução salina normal), cloreto de sódio 0,45% (metade da solução salina normal) ou solução de Ringer-lactato, o produto permanece estável por até 8 horas entre 2 °C e 8 °C. Proteger da luz direta do sol.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso e manuseio

Como reconstituir Benlysta®

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

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

Recomenda-se que seja utilizada uma agulha com calibre 21-25 na perfuração da rolha do frasco para reconstituição e diluição.

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

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

Não agitar a solução reconstituída.

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

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

Antes de diluir Benlysta®

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Como diluir a solução para infusão

O produto reconstituído é diluído até o volume de 250 mL, com cloreto de sódio 0,9% (solução salina normal), cloreto de sódio 0,45% (metade da solução salina normal) ou solução Ringer-lactato para infusão intravenosa. Para pacientes cujo peso corporal é menor ou igual a 40 kg, as bolsas de infusão com 100 mL de solução salina normal, de metade da solução salina normal ou solução de Ringer-lactato, podem ser consideradas desde que a concentração de belimumabe resultante na bolsa de infusão não exceda 4 mg/mL.

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

Retirar e descartar, de uma bolsa de infusão ou de um frasco de solução salina normal a 0,9%, solução salina a 0,45% ou solução Ringer-lactato de 250 mL (ou 100 mL), um volume igual ao da solução de belimumabe reconstituída necessária para a dose do paciente. Adicionar, em seguida, o volume necessário da solução de belimumabe reconstituída à bolsa ou ao frasco de infusão. Inverter suavemente a bolsa ou o frasco para misturar a solução. Toda a solução não usada que restar deve ser descartada.

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

Se a solução reconstituída não for usada imediatamente, deve-se protegê-la da luz direta do sol e armazená-la sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. As soluções diluídas em solução salina normal, solução salina 0,45% ou solução Ringer-lactato podem ser armazenadas entre 2 °C e 8 °C.

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

Como administrar a solução diluída

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

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

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

Posologia

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

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

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

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

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

Pré-medicação

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

Adultos

LES

O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com **Benlysta®** quando não houver melhora no controle da doença após 6 meses de tratamento.

Nefrite lúpica

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

Crianças

LES

O regime posológico recomendado para crianças a partir de 5 anos é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com **Benlysta®** quando não houver melhora no controle da doença após 6 meses de tratamento.

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças com menos de 5 anos de idade não foi estabelecida, portanto, o uso de belimumabe não é recomendado em crianças com menos de 5 anos com LES.

Nefrite lúpica

A segurança e eficácia de belimumabe em crianças e adolescentes com nefrite lúpica e menos de 18 anos não foi estabelecida, portanto, belimumabe não é recomendado para crianças e adolescentes com nefrite lúpica ativa.

Idosos

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

Insuficiência renal

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

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

Insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

Adultos

A segurança do belimumabe no tratamento de pacientes com LES foi avaliada em três estudos pré-registro controlados com placebo e um estudo controlado com placebo de pós-comercialização; a segurança de belimumabe no tratamento e nos pacientes com nefrite lúpica ativa foi avaliada em um estudo intravenoso controlado com placebo.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao belimumabe de 674 pacientes com LES administrados com belimumabe intravenoso (10 mg/kg pelo período de 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e, a seguir, a cada 28 dias durante 52 semanas). Os dados de segurança apresentados incluem dados além da semana 52 em alguns pacientes com LES. Os dados refletem a exposição adicional em 224 pacientes com nefrite lúpica ativa que receberam belimumabe por via intravenosa (10 mg/kg por até 104 semanas). São incluídos também, os dados dos relatos pós-comercialização.

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

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

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

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

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

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

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

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

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

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

No estudo clínico de nefrite lúpica, os pacientes estavam recebendo a terapia padrão previamente (ver Resultados de Eficácia) e a incidência geral de infecções foi de 82% em pacientes que receberam belimumabe em comparação com 76% em pacientes que receberam placebo. Infecções sérias ocorreram em 13,8% dos pacientes que haviam recebido belimumabe e em 17% dos pacientes recebendo o placebo. Infecções letais ocorreram em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo belimumabe e em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo placebo.

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

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



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Pó liofilizado para solução injetável

belimumabe reportaram intenções ou comportamentos suicidas comparados aos 2,0% (39/1988) dos pacientes recebendo placebo. Nenhum suicídio foi reportado em nenhum dos dois grupos.

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

Crianças a partir de 5 anos de idade

O perfil de reações adversas em pacientes pediátricos é baseado em dados de segurança de 52 semanas de um estudo controlado por placebo, no qual 53 pacientes com LES receberam belimumabe 10 mg/kg por via intravenosa nos dias 0, 14, 28 e depois a cada 28 dias, em um contexto de tratamentos concomitantes. O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi consistente com o observado em estudos clínicos em pacientes adultos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ Nº 12108

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

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

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800 701 22 33

brgsk.com/pt-br/fale-conosco



L2124_Benlysta_po_liof_inj_gds23

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

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
23/05/2013	0411596/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	0411596/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	DIZERES LEGAIS – FARMACÊUTICO RESPONSÁVEL VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
17/01/2014	0040205/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2014	0040205/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2014	DIZERES LEGAIS 7. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
02/05/2014	0333857/14-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2014	0333857/14-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
15/04/2015	0329190/15-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2014	0131925/14-6	10408 – PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do Prazo de Validade do Produto Terminado	16/03/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
22/05/2015	0454492/15-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2014	0618766/14-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015	VPS DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
			31/07/2014	0618623/14-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária				
27/08/2015	0763873/15-6	10456 – PRODUTO	27/08/2015	0763873/15-6	10456 – PRODUTO	27/08/2015	VPS	VP e	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

Histórico de Alteração de Bula

		BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS	400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
15/01/2016	1167721/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	1167721/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
19/05/2016	1779110/16-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2016	1779110/16-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2016	VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
05/04/2019	0310029/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2019	0310029/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2019	VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

Histórico de Alteração de Bula

05/06/2019	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	0439014/19-8 0439263/19-9	10397 – PRODUTO BIOLÓGICO – Exclusão do local de fabricação do produto a granel 10401 – PRODUTO BIOLÓGICO – Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	16/05/2019	III - DIZERES LEGAIS	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
18/12/2019	3499932/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	3499932/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS e VP	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
20/02/2020	0531422/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2019	2518153/19-0	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	10/02/2020	VPS I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
			18/12/2019	3499932/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
26/05/2020	1658549/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2019	0491848/19-7 1658549-20-6	1928 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova forma farmacêutica	11/05/2020	VPS COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC
			26/05/2020		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2020	VP COMPOSIÇÃO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		

Histórico de Alteração de Bula

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS		
27/05/2020	1666419/20-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2020	1658549/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2020	Atualização do bulário eletrônico para inclusão de texto de bula de ambas as formas farmacêuticas.	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC
10/07/2020	2229651/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2020	2229651/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2020	VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
08/03/2021	0908872/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2020	2388340/20-5 2388348/20-1	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica 1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	01/03/2021	1. INDICAÇÕES APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USO 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC 120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
12/04/2021	1399130/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	12/04/2021	1399130/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	12/04/2021	8. POSOLOGIA E MODO DE USO	VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC

Histórico de Alteração de Bula

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				
28/06/2021	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2021	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2021	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC 120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC; 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
17/05/2022	2736236/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2022	2736236/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2022	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC
08/12/2023	1395249/23-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2023	0860780/23-0	11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	13/11/2023	2. RESULTADOS E EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III- DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC
29/04/2024	0561662/24-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC
20/08/2024	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC

Benlysta

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Solução injetável

200MG/ ML



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benlysta®
belimumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável

Benlysta® é apresentado em embalagens com 4 canetas aplicadoras que contém 200 mg de belimumabe (200 mg/mL).

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada caneta aplicadora de 200 mg contém:

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

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Benlysta® é indicado em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa que estejam em uso de tratamento padrão (ver seção 2. Resultados de Eficácia).

A eficácia de **Benlysta®** não foi avaliada em pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

Tabela 1: Taxa de Resposta na Semana 52

Resposta ¹	Placebo (n=279)	belimumabe (200 mg SC semanalmente) (n=554)
Índice de Respondedores com LES	48.4%	61.4% (P=0.0006)
Componentes do Índice de Respondedores com LES		
Porcentagem de pacientes com redução na pontuação SELENA-SLEDAI ≥ 4	49.1%	62.3% (P=0.0005)
Porcentagem de pacientes com nenhuma piora segundo o índice BILAG	74.2%	80.9%

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

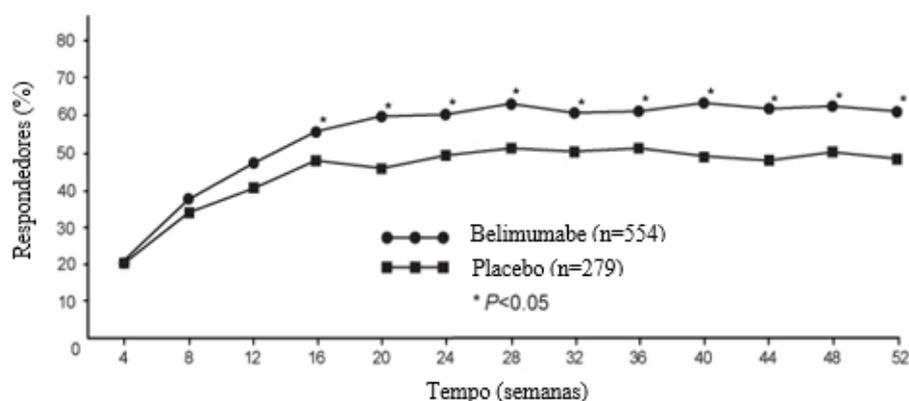
Benlysta® Solução injetável

Porcentagem de pacientes com nenhuma piora segundo PGA	72.8%	(P=0.0305)
		81.2%
		(P=0.0061)

¹ As análises excluíram qualquer indivíduo que faltou na avaliação inicial para qualquer um dos componentes (1 no grupo placebo; 2 no grupo belimumabe).

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

Figura 1. Proporção de Respondedores SRI por Visita



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

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

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

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

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

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

Subgrupo	Anti-dsDNA positivo E baixo complemento	
	Placebo	belimumabe 200 mg SC semanalmente
Resposta SRI relativa na semana 52 ¹ (%)	(n=108)	(n=246) 64.6 (P=0.0014)
Diferença observada entre tratamento vs placebo (%)	47.2	17.41
<i>Flares</i> graves após 52 semanas:	(n=108)	(n=248)
Pacientes que apresentaram <i>flares</i> graves (%)	31.5	14.1
Diferença observada entre tratamento vs placebo (%)		17.4
Tempo médio até <i>flare</i> grave aparecer [Hazard ratio (95% IC)]		0.38 (0.24, 0.61) (P<0.0001)
Redução da administração de prednisona de ≥25% da linha basal até ≤7.5 mg/dia durante a semana 40 até a semana 52 ² (%)	(n=70)	(n=164)
Diferença observada entre tratamento vs placebo (%)	11.4	20.7 (P=0.0844)
		9.3
Melhora na pontuação FACIT-fadiga da linha basal até a semana 52 (média):	(n=108)	(n=248)
Diferença observada entre tratamento vs placebo	2.4	4.6 (P=0.0324)
		2.1

¹ A análise da taxa de resposta de SRI na Semana 52 excluiu qualquer indivíduo que faltou na avaliação de linha de base (2 no grupo belimumabe).

² Entre os pacientes com dose basal de prednisona maior que 7,5 mg/dia.

A eficácia e segurança de **Benlysta**® em combinação com um único ciclo de rituximabe foi estudado num estudo de Fase III, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, de 104 semanas que incluiu 292 pacientes (BLISS-BELIEVE). O objetivo primário foi a proporção de indivíduos com o estado da doença controlado

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

definido como um resultado SLEDAI-2K ≤ 2 , alcançado sem imunossuppressores e com corticosteroides numa dose equivalente de prednisona ≤ 5 mg/dia na Semana 52. Isto foi alcançado em 19,4% (n=28/144) dos pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com rituximabe e em 16,7% (n=12/72) dos pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com placebo (odds ratio 1,27; IC95%: 0,60, 2,71; p=0,5342). Foi observado uma frequência maior de eventos adversos (91,7% vs. 87,5%), eventos adversos graves (22,2% vs. 13,9%) e infecções graves (9,0% vs. 2,8%) em pacientes tratados com **Benlysta**® em combinação com rituximabe quando comparados com Benlysta em combinação com placebo.

Nefrite lúpica

A eficácia e a segurança da dose de 10 mg/kg de belimumabe administrada de forma intravenosa no decorrer de 1 hora nos dias 0, 14, 28 e após isso, a cada 28 dias foi avaliada em um estudo de Fase III randomizado (1:1), duplo-cego, controlado com placebo (BEL114054) com duração de 104 semanas que incluiu 448 pacientes com nefrite lúpica ativa. Os pacientes tinham um diagnóstico clínico de LES de acordo com os critérios de classificação ACR, biópsia comprovando a nefrite lúpica de Classe III, IV, e/ou V e com doença renal ativa no momento da seleção e recebendo a terapia padrão. A terapia padrão incluiu corticosteroides com ou [1] micofenolato de mofetila para indução e manutenção (n = 329), ou [2] ciclofosfamida para indução seguida de azatioprina para manutenção (n = 119). Em cada um dos grupos de terapia padrão [1] e [2], 50% dos pacientes estavam no grupo de placebo e 50% no grupo de belimumabe. Esse estudo foi realizado na Ásia, América do Norte, América do Sul e Europa. A idade média dos pacientes era de 31 anos (faixa etária 18 a 77 anos); a maioria (88%) dos pacientes era do sexo feminino.

O desfecho primário de eficácia foi a Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR) na semana 104, definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 dos seguintes parâmetros: proporção de proteína urinária:creatinina (uPCR) $\leq 0,7$ e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou nenhuma redução na TFGe de $> 20\%$ do valor pré-*flare*.

Os principais desfechos secundários incluíam:

- A Resposta Renal Completa (CRR), definida como a resposta na semana 100 confirmada por uma nova aferição na semana 104 e dos seguintes parâmetros: uPCR $< 0,5$ e eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m² ou nenhuma diminuição do valor pré-*flare* do eGFR $> 10\%$.
- PERR na Semana 52.
- Tempo até um evento renal relacionado ou óbito (evento renal relacionado é definido como um primeiro evento de doença renal de estágio terminal, duplicação da creatinina sérica, piora renal [definida como aumento da proteinúria, e/ou comprometimento da função renal], ou recebimento de terapia proibida relacionada à doença renal).

Para os desfechos de PERR e CRR, o tratamento com esteroides deveria ser reduzido para ≤ 10 mg/dia a partir da semana 24 para ser considerado como respondedor. Para esses desfechos, pacientes que abandonaram o tratamento ou o estudo precocemente ou que receberam medicamentos proibidos foram considerados não respondedores.

A proporção de pacientes que alcançaram a PERR na semana 104 foi significativamente maior nos pacientes que receberam belimumabe em comparação ao grupo placebo. Os principais desfechos secundários também mostraram uma melhoria significativa com belimumabe em comparação ao grupo placebo (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados de Eficácia em pacientes adultos com nefrite lúpica

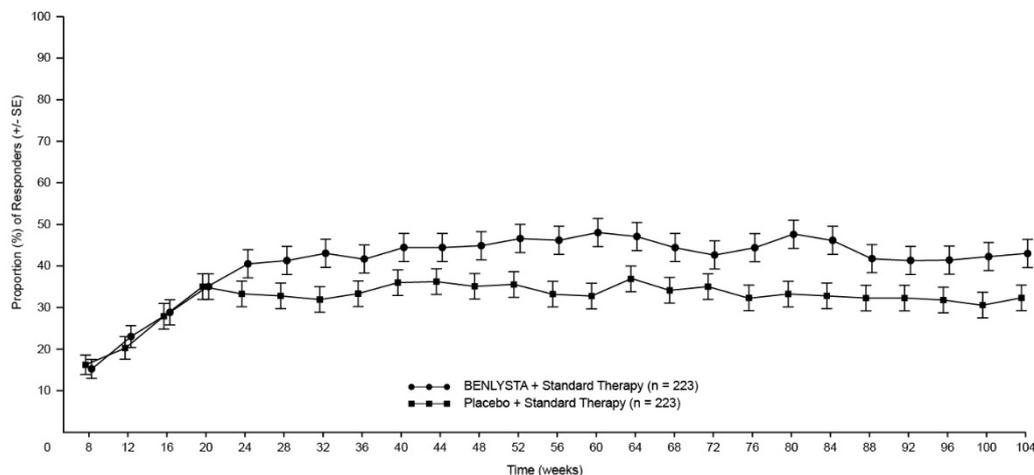
Desfecho de eficácia	Placebo N=223	belimumabe 10 mg/kg N=223	Diferença observada vs placebo	Odds/Hazard ratio vs placebo (95% IC)	Valor P
PERR na semana 104 ¹				OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
Respondedores	32.3%	43.0%	10.8%		
Componentes PERR					
Proteína urinária: creatinina ≤ 0.7	33.6%	44.4%	10.8%	OR 1.54 (1.04, 2.29)	0.0320
TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de $> 20\%$ do valor pré- <i>flare</i> .	50.2%	57.4%	7.2%	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
Nenhuma falha no tratamento ³	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
CRR na semana 104 ¹				OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
Respondedores	19.7%	30.0%	10.3%		
Componentes CRR					
Proteína urinária: creatinina < 0.5	28.7%	39.5%	10.8%	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m ² ou nenhuma redução na TFGe de $> 10\%$ do valor pré- <i>flare</i>	39.9%	46.6%	6.7%	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
Nenhuma falha no tratamento	74.4%	83.0%	8.5%	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
PERR na semana 52 ¹				OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
Respondedores	35.4%	46.6%	11.2%		
Tempo até um evento renal relacionado ou óbito ¹					
Porcentagem de pacientes com evento ²	28.3%	15.7%	-		
Tempo até um evento [Hazard ratio (95% IC)]			-	0.51 (0.34, 0.77)	0.0014
¹ PERR na semana 104 foi a análise primária de eficácia; CRR na semana 104, PERR na semana 52 e tempo até um evento renal relacionado ou óbito foram incluídos na hierarquia de teste pré-especificada.					
² Ao excluir mortes da análise (1 para belimumabe; 2 para placebo), a porcentagem de pacientes com um evento renal foi de 15,2% para o belimumabe em comparação com 27,4% para o placebo (HR = 0.51; 95% IC: 0.34, 0.78).					
³ Falha no tratamento: paciente que tomou medicação proibida pelo protocolo.					

Uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiu o endpoint de PERR a partir da Semana 24 em comparação ao placebo, e essa diferença de tratamento manteve-se até a Semana 104. A partir da Semana 12, uma porcentagem numericamente superior de pacientes recebendo belimumabe atingiram o desfecho de CRR em comparação ao placebo e a diferença numérica manteve-se até a semana 104 (Figura 2).

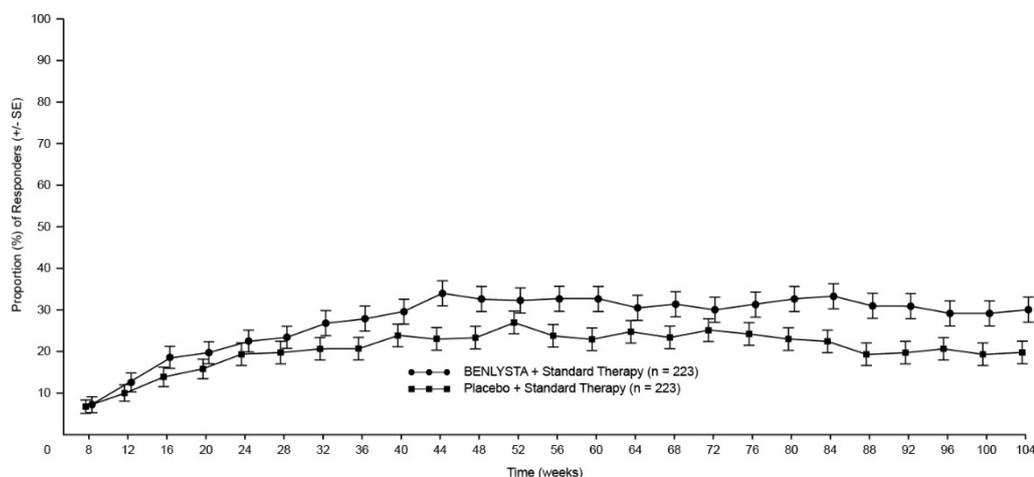
Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

Figura 2. Taxa de resposta por visita de adultos com nefrite lúpica
Eficácia Primária da Resposta Renal (PERR)



Resposta Renal Completa (CRR)



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L04AG04

Mecanismo de ação

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

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

Efeito farmacodinâmico

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

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

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

Nos pacientes com nefrite lúpica ativa, a continuidade do tratamento com belimumabe ou com placebo mostrou um aumento nos níveis séricos de IgG, o que foi associado a uma diminuição da proteinúria. Em comparação ao placebo, aumentos menores dos níveis de IgG sérico foram observados no grupo de belimumabe, o que era esperado devido ao mecanismo conhecido do belimumabe. Na semana 104, o percentil de aumento médio a partir da linha de base do IgG foi de 17% para o belimumabe e de 37% para o placebo. Reduções dos auto anticorpos, aumentos do complemento e reduções no total de células B e subconjuntos de células B circulantes foram compatíveis com os estudos de LES.

Imunogenicidade

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

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

Em estudo fase III com belimumabe 10mg/kg administrado por via intravenosa em pacientes adultos com nefrite lúpica ativa, nenhum dos 224 pacientes desenvolveram anticorpos antibelimumabe.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos abaixo são baseados em estimativas de parâmetros populacionais de 661 indivíduos, constituídos por 554 pacientes com LES e 107 indivíduos saudáveis, que receberam belimumabe 200 mg por via subcutânea uma vez na semana.

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Nefrite lúpica

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada em 224 pacientes adultos com nefrite lúpica que receberam 10mg/kg de belimumabe intravenoso (dias 0, 14, 28 e, após isso, a cada 28 dias até 104 semanas). Nos pacientes com nefrite lúpica, devido doença renal ativa, a depuração do belimumabe foi inicialmente maior do que a observada nos estudos de LES; contudo, após 24 semanas de tratamento e no decorrer do restante do estudo, a depuração e a exposição do belimumabe foram semelhantes àquelas observadas em pacientes adultos com LES que receberam 10mg/kg de belimumabe intravenoso.

Com base na modelagem e na simulação da análise farmacocinética populacional, prevê que as concentrações médias-estacionárias da administração subcutânea de 200 mg de belimumabe uma vez na semana em adultos com nefrite lúpica sejam similares àquelas observadas em adultos com nefrite lúpica recebendo 10 mg/kg de belimumabe intravenoso a cada 4 semanas

Transição de administração de Benlysta® intravenoso para subcutâneo

LES

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

Nefrite lúpica

Entre uma e duas semanas após a conclusão das primeiras duas doses intravenosas, espera-se que os pacientes com nefrite lúpica passando pela transição de 10mg/kg de belimumabe intravenoso para 200mg subcutâneo semanalmente tenham concentrações séricas médias de belimumabe, semelhantes aos pacientes que receberam a dose intravenosa de 10mg/kg a cada 4 semanas com base nas simulações de farmacocinética populacional (PK) (ver Posologia e Modo de Uso).

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

O uso concomitante de micofenolato mofetil, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e hidroxicloroquina não influenciou substancialmente a farmacocinética do belimumabe administrado intravenoso ou subcutaneamente (com base nos resultados da análise farmacocinética da população). Tampouco uma ampla gama

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

de outras comedições (anti-inflamatórios não esteroides, aspirina e inibidores da HMG-CoA redutase) influenciou significativamente a farmacocinética do belimumabe. A coadministração de esteroides e de inibidores da ECA resultou em aumento estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise farmacocinética para administração intravenosa mas não para administração subcutânea. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica para belimumabe administrado intravenosamente porque sua magnitude ficou dentro da faixa de variação normal de depuração.

Grupos de pacientes especiais

Idosos

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

Crianças e adolescentes

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis sobre pacientes pediátricos.

Insuficiência renal

Não se realizaram estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética do belimumabe. Durante o desenvolvimento clínico, o belimumabe administrado tanto por via intravenosa quanto por via subcutânea foi estudado em um número limitado de pacientes com LES e insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor do que 60 mL/min, inclusive um pequeno número com *clearance* de creatinina menor do que 30 mL/min). Após administração intravenosa de belimumabe, a proteinúria (maior do que ou igual a 2 g/dia) aumentou a depuração do belimumabe e reduziu o *clearance* de creatinina. Efeitos similares foram observados para a administração subcutânea de belimumabe, entretanto, os dados não foram estatisticamente significativos. Esses efeitos estavam dentro da faixa prevista de variabilidade para administração de belimumabe intravenoso e subcutâneo. Portanto, não se recomenda ajuste de dose para pacientes com diminuição da função renal.

Insuficiência hepática

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

Outras características dos pacientes

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante com outras terapias biológicas

Dados disponíveis não suportam a segurança e eficácia de rituximabe coadministrado com belimumabe em pacientes com LES (ver Seção 2. Resultados de Eficácia). A segurança e eficácia de belimumabe em combinação com outras terapias biológicas, inclusive as direcionadas para células B não foi estabelecida. Portanto, não se recomenda o uso de **Benlysta®** em combinação com outra terapia biológica.

Reações sistêmicas relacionadas à injeção e hipersensibilidade

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

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

Risco de infecções

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

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

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

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

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

Riscos de neoplasias

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

Imunização

Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Não existem dados sobre transmissão secundária de infecção de pessoas que recebem vacinas de vírus vivos para os pacientes que tomam belimumabe ou sobre o efeito de belimumabe em novas imunizações. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações. No entanto, em um estudo que avaliou a resposta de uma vacina pneumocócica 23-valente, a resposta imune global aos diferentes sorotipos foram similares em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) recebendo belimumabe, comparado com aqueles que não estavam recebendo tratamento no momento da vacinação. Dados limitados sugerem que belimumabe não afeta significativamente a habilidade de manutenção da resposta imune protetora de imunizações recebidas antes da administração de belimumabe.

Mortalidade

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

Raça

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

Depressão e Suicídio

Em estudos clínicos controlados, os distúrbios psiquiátricos (depressão, comportamento e intenção suicida) foram reportados com maior frequência em pacientes tratados com **Benlysta**®, incluindo um suicídio em um paciente que estava recebendo 10 mg/Kg e um suicídio em um paciente que estava recebendo 1 mg/Kg (ver Reações Adversas). Os médicos devem avaliar o risco de depressão e suicídio, considerando o histórico médico do paciente e o atual estado psiquiátrico antes do tratamento com **Benlysta**® e continuar o monitoramento dos pacientes durante o tratamento. Pacientes em tratamento com **Benlysta**® (e cuidadores, quando houver) devem ser instruídos a entrar em contato com o profissional de saúde caso sofram de depressão ou agravamento da depressão, pensamentos ou comportamento suicida ou alterações do humor. O risco e benefício do tratamento com **Benlysta**® devem ser avaliados em pacientes que desenvolvam tais sintomas.

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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

Gravidez e lactação

Fertilidade

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

Gravidez

Os dados sobre o uso de belimumabe em gestantes são limitados. Os dados de pós-comercialização obtidos a partir de um registro prospectivo de gravidez recolheram informações sobre a gravidez em mulheres expostas a belimumabe. Devido ao reduzido tamanho amostral alcançado, não podem ser tiradas conclusões definitivas deste registro com relação ao risco potencial de defeitos congênitos após a exposição ao belimumabe.

Os anticorpos da imunoglobulina G (IgG), inclusive o belimumabe, podem atravessar a placenta. Só se deve usar belimumabe durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto.

Se a prevenção da gravidez for mandatória, mulheres férteis devem adotar os métodos anticoncepcionais adequados ao longo de toda a terapia com belimumabe e durante pelo menos quatro meses após a conclusão do último tratamento com esse agente.

As experiências com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos nem indiretos relativos a toxicidade materna, gravidez ou desenvolvimento embrionário. Os achados relacionados com o tratamento se limitaram a reduções reversíveis das células B em macacos lactentes. Dependendo dos resultados obtidos durante o monitoramento dos filhos de mães tratadas para a redução de células B, considerar o adiamento da vacinação infantil com vacinas de vírus vivos. Já que, a redução de células B em crianças também pode interferir com a resposta a imunizações (ver Advertências e Precauções).

Lactação

A segurança do belimumabe para uso durante a lactação ainda não foi estabelecida. Não há dados referentes à excreção de belimumabe no leite humano nem à absorção sistêmica desse fármaco após a ingestão. Embora, o belimumabe foi excretado no leite de macacas da espécie *Macaca fascicularis*, a literatura sugere que o consumo humano neonatal e infantil de leite materno não resulta em uma absorção clinicamente significativa de anticorpos maternos IgG em circulação.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

Recomenda-se que a decisão a respeito do tratamento com belimumabe em lactantes seja tomada levando-se em consideração a importância da amamentação, da medicação para a mãe e qualquer potencial efeito adverso tanto de belimumabe quanto da condição materna subjacente para o lactente.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizaram estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

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

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses, a contar da data de fabricação.

A caneta aplicadora deve ser administrada em até 12 horas após abertura da embalagem.

Descartar caso não seja administrada em 12 horas.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

Benlysta® se apresenta como uma solução clara a opalescente, incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

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

A caneta aplicadora não deve ser compartilhada entre usuários.

Não agitar.

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

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

Benlysta® caneta aplicadora:

1. Reunião e verificação dos materiais

Retire uma embalagem lacrada contendo uma caneta aplicadora do refrigerador.

Devolver ao refrigerador qualquer caneta aplicadora remanescente.

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

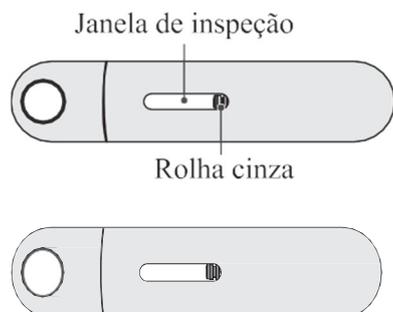
- Caneta aplicadora de **Benlysta®**

- Algodão com álcool

- Almofada de gaze ou bola de algodão

- Recipiente com tampa bem ajustada para o descarte .

Não execute a injeção se não tiver todos os materiais listados (ver figuras a seguir)



Benlysta caneta aplicadora

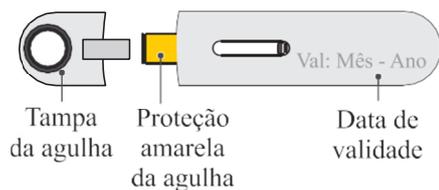
Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Benlysta® Solução injetável



Algodão com
álcool
(não incluso)



Almofada de
gaze ou bola
de algodão
(não incluso)



Retire o filme localizado no canto da embalagem (ver figura 1)

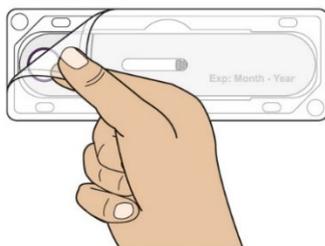


Figura 1

Segurando o meio da caneta aplicadora, retire-a cuidadosamente da embalagem (ver figura 2).

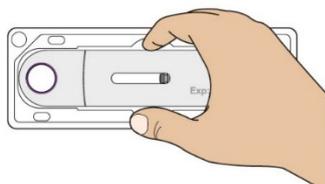


Figura 2

Verifique a data de validade da caneta aplicadora. Não utilizar se o prazo de validade estiver vencido (ver figura 3 a seguir).

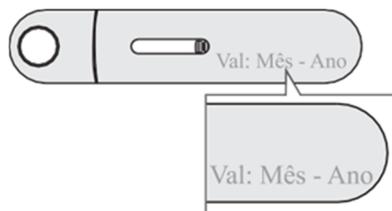


Figura 3

2. Prepare e inspecione a caneta aplicadora

Deixar a caneta aplicadora em temperatura ambiente por 30 minutos (ver figura 4 a seguir).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Benlysta® Solução injetável



Figura 4

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

Inspecione a solução através da janela de inspeção que deve apresentar coloração incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter uma ou mais bolhas de ar (ver figura 5 a seguir).

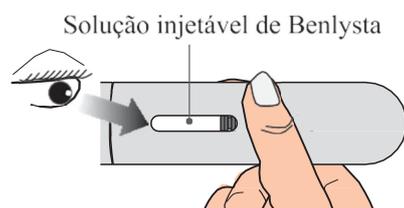


Figura 5

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

3. Escolha e limpe o local da injeção (abdômen ou coxa). Ver figura 6 a seguir.

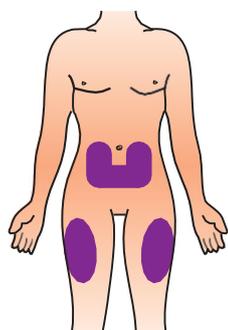


Figura 6

Caso você necessite 2 injeções para completar a sua dose, deixe pelo menos 5 centímetros entre as injeções, caso esteja aplicando no mesmo local.

Evite injetar no mesmo local e em áreas onde a pele seja mais macia, esteja machucada, vermelha ou endurecida. Não injetar dentro de 5 centímetros do umbigo. Lavar as mãos e limpar o local da injeção com algodão com álcool. Deixar a pele secar ao ar. Não toque nesta área novamente antes de administrar a injeção (ver figura 7 a seguir).



Figura 7

4. Prepare-se para a injeção

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

Remova a tampa da agulha, puxando-a ou torcendo-a em qualquer sentido, horário ou anti-horário (ver figura 8 a seguir).

Não coloque a tampa de volta após esta etapa.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Benlysta® Solução injetável

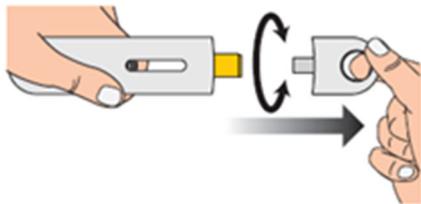


Figura 8

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

Posicione a caneta aplicadora diretamente sobre o local da injeção (ângulo de 90°). Certifique-se de que a proteção amarela da agulha esteja nivelada à pele (ver figura 9 a seguir).

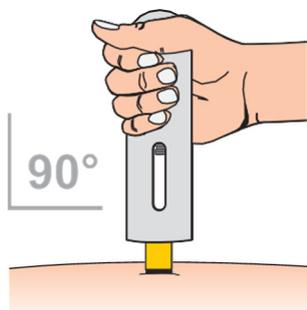


Figura 9

5. Injeção e inspeção

Pressione com firmeza a caneta aplicadora no local da injeção e mantenha-a no lugar para que a agulha seja inserida e injeção iniciada (ver figura 10 a seguir).

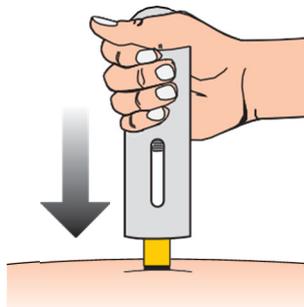


Figura 10

Será ouvido um “primeiro clique” no início da injeção e ver o indicador roxo começar a se mover através da janela de inspeção (ver figura 11 a seguir).



Figura 11

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

Será ouvido "segundo clique" alguns segundos antes que o indicador roxo pare de se mover (ver figura 12 a seguir).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Benlysta® Solução injetável

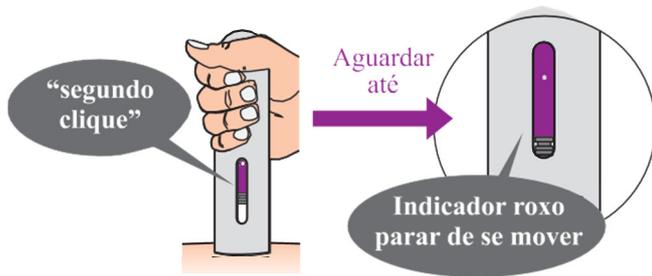


Figura 12

A injeção pode levar até 15 segundos para ser concluída.

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

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

Não esfregue o local da injeção.

6. Descarte da caneta aplicadora

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

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

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

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

Posologia

A caneta aplicadora não deve ser usada para infusão intravenosa.

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

Benlysta® deve ser administrado como uma injeção subcutânea no abdômen ou na coxa. Ao injetar na mesma região, os pacientes devem ser aconselhados a usar um local de injeção diferente a cada injeção; nunca administre as injeções em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura. Quando uma dose de 400 mg é administrada no mesmo local, é recomendável que cada injeção de 200 mg seja administrada com uma distância de no mínimo 5 centímetros.

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

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

Se um paciente com nefrite lúpica está sendo transferido da terapia intravenosa para terapia subcutânea com **Benlysta**®, administre a primeira dose subcutânea de 200 mg 1 a 2 semanas após a última dose intravenosa. Essa transição deve ocorrer a qualquer momento após o paciente completar as 2 primeiras doses intravenosas (ver Farmacocinética).

Adultos

LES

O esquema posológico recomendado é de 200 mg uma vez por semana através de aplicação de injeção subcutânea no abdômen ou coxa, preferencialmente, no mesmo dia de cada semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com **Benlysta**® quando não houver melhora no controle da doença após 6 meses de tratamento.

Nefrite lúpica

Para pacientes iniciando a terapia com **Benlysta**® para nefrite lúpica ativa (ver Resultados de Eficácia), o regime de dose recomendado é de uma dose de 400 mg (duas injeções de 200 mg) uma vez na semana, totalizando 4 doses, e, posteriormente, 200 mg uma vez na semana. A dose deve ser administrada na forma de injeção(ões) subcutânea(s) no abdômen ou na coxa, preferencialmente no mesmo dia a cada semana.

Crianças

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

Idosos

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

Insuficiência renal

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

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

Insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

A segurança do belimumabe no tratamento de pacientes com LES foi avaliada em três estudos intravenosos pré-registro controlados com placebo, um estudo subcutâneo controlado com placebo e um estudo controlado com placebo de pós-comercialização; a segurança de belimumabe no tratamento de pacientes com nefrite lúpica ativa foi avaliada em um estudo intravenoso controlado com placebo.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao belimumabe de 674 pacientes com LES administrados com belimumabe intravenoso (10 mg/kg pelo período de 1 hora nos dias 0, 14 e 28 e, a seguir, a cada 28 dias durante 52 semanas) e 556 pacientes com LES administrados com belimumabe subcutâneo (200 mg uma vez na semana durante 52 semanas). Os dados de segurança apresentados incluem dados além da semana 52 em alguns pacientes com LES. Os dados refletem a exposição adicional em 224 pacientes com nefrite lúpica ativa que receberam belimumabe por via intravenosa (10 mg/kg por até 104 semanas). São incluídos também, os dados dos relatos pós-comercialização.

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

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

No estudo clínico de nefrite lúpica, os pacientes estavam recebendo a terapia padrão previamente (ver Resultados de Eficácia) e a incidência geral de infecções foi de 82% em pacientes que receberam belimumabe em comparação com 76% em pacientes que receberam placebo. Infecções sérias ocorreram em 13,8% dos pacientes que haviam recebido belimumabe e em 17% dos pacientes recebendo o placebo. Infecções letais ocorreram em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo belimumabe e em 0,9% (2/224) dos pacientes recebendo placebo.

Distúrbios psiquiátricos: nos estudos clínicos pré-registro intravenosos de LES, sérios eventos psiquiátricos foram reportados em 1,2% (8/674) dos pacientes recebendo belimumabe 10 mg/kg e 0,4% (3/675) dos pacientes recebendo placebo. Depressão severa foi reportada em 0,6% (4/674) dos pacientes recebendo

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Benlysta® Solução injetável

belimumabe 10 mg/kg e 0,3% (2/675) dos pacientes recebendo placebo. Um suicídio foi reportado em um paciente recebendo belimumabe 10 mg/kg (e um foi reportado em um paciente recebendo belimumabe 1 mg/kg); não houve relatos em pacientes recebendo placebo.

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

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

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

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova via de administração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0295

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ N° 12108

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

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco



L2125_Benlysta_sol_inj_GDS23

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

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
23/05/2013	0411596/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	0411596/13-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	DIZERES LEGAIS – FARMACÊUTICO RESPONSÁVEL VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
17/01/2014	0040205/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2014	0040205/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2014	DIZERES LEGAIS 7. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
02/05/2014	0333857/14-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2014	0333857/14-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
15/04/2015	0329190/15-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2014	0131925/14-6	10408 – PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do Prazo de Validade do Produto Terminado	16/03/2015	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
22/05/2015	0454492/15-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2014	0618766/14-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015	VPS DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
			31/07/2014	0618623/14-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária				
27/08/2015	0763873/15-6	10456 – PRODUTO	27/08/2015	0763873/15-6	10456 – PRODUTO	27/08/2015	VPS	VP e	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

Histórico de Alteração de Bula

		BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS	400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
15/01/2016	1167721/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	1167721/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
19/05/2016	1779110/16-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2016	1779110/16-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2016	VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
05/04/2019	0310029/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2019	0310029/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2019	VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC

Histórico de Alteração de Bula

05/06/2019	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	0439014/19-8 0439263/19-9	10397 – PRODUTO BIOLÓGICO – Exclusão do local de fabricação do produto a granel 10401 – PRODUTO BIOLÓGICO – Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	16/05/2019	III - DIZERES LEGAIS	VP e VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
18/12/2019	3499932/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	3499932/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS e VP	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
20/02/2020	0531422/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2019	2518153/19-0	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	10/02/2020	VPS I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
			18/12/2019	3499932/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
26/05/2020	1658549/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2019	0491848/19-7 1658549-20-6	1928 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova forma farmacêutica	11/05/2020	VPS COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC
			26/05/2020		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2020	VP COMPOSIÇÃO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		

Histórico de Alteração de Bula

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS		
27/05/2020	1666419/20-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2020	1658549/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2020	Atualização do bulário eletrônico para inclusão de texto de bula de ambas as formas farmacêuticas.	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML 200 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC
10/07/2020	2229651/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2020	2229651/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2020	VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
08/03/2021	0908872/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2020	2388340/20-5 2388348/20-1	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica 1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	01/03/2021	1. INDICAÇÕES APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USO 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC 120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
12/04/2021	1399130/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	12/04/2021	1399130/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	12/04/2021	8. POSOLOGIA E MODO DE USO	VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1ML + CAN APLIC

Histórico de Alteração de Bula

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				
28/06/2021	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2021	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2021	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC 120 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC; 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
17/05/2022	2736236/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2022	2736236/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2022	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC
08/12/2023	1395249/23-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2023	0860780/23-0	11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	13/11/2023	2. RESULTADOS E EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PREUCAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III- DIZERES LEGAIS	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC
29/04/2024	0561662/24-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	5. ADVERTÊNCIAS E PREUCAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC
20/08/2024	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PREUCAÇÕES	VP VPS	120 MG PO LIOF INJ IN CT FA VD INC 400 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC 200 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS X IML + CAN APLIC