

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada.

Benlysta 200 mg solución inyectable en jeringa precargada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 120 mg de belimumab. Tras la reconstitución, la solución contiene 80 mg de belimumab por ml.

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 400 mg de belimumab. Tras la reconstitución, la solución contiene 80 mg de belimumab por ml.

Benlysta 200 mg solución para inyección en pluma precargada

Cada pluma precargada de 1 ml contiene 200 mg de belimumab.

Benlysta 200 mg solución para inyección en jeringa precargada

Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 200 mg de belimumab.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 $\lambda$ , producido a partir de una línea celular de mamíferos (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco a blanquecino.

Benlysta 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución para inyección en pluma precargada (inyección)

Solución de incolora a amarillo pálido entre transparente y opalescente, con un pH 6.

Benlysta 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución para inyección en jeringa precargada (inyección)

Solución de incolora a amarillo pálido entre transparente y opalescente, con un pH 6.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Benlysta está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes de 5 años y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (ver sección 5.1).

#### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

Benlysta está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Benlysta debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de LES.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión: Las perfusiones de Benlysta deben administrarse por un profesional sanitario cualificado con experiencia en la administración de tratamientos por perfusión.

La administración de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones graves relacionadas con la perfusión y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Se ha notificado que los pacientes desarrollan síntomas de hipersensibilidad aguda varias horas después de la administración de la perfusión. También se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas (ver las secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, Benlysta debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío.

Los pacientes tratados con Benlysta deben conocer el potencial riesgo de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves o que puedan poner en riesgo la vida, la posibilidad de aparición de reacciones de inicio tardío o la recurrencia de los síntomas. Se debe proporcionar el prospecto al paciente siempre que se le administre Benlysta (ver sección 4.4).

#### Posología

Antes de la perfusión con Benlysta puede administrarse premedicación incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético (ver sección 4.4).

La dosis recomendada de Benlysta es 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. El estado del paciente debe evaluarse continuamente. La interrupción del tratamiento con Benlysta debe valorarse si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

#### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

Se recomienda que la primera inyección subcutánea de Benlysta se lleve a cabo bajo la supervisión de un profesional sanitario en un entorno suficientemente cualificado para el manejo de reacciones de hipersensibilidad, si fuera necesario. El profesional sanitario debe proporcionar una formación adecuada en técnica subcutánea y en el conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Una vez que el profesional sanitario lo determine, el paciente o cuidador podrán administrar Benlysta ellos mismos.

### Posología

La dosis recomendada es de 200 mg una vez por semana, administrados de forma subcutánea. La dosificación no está basada en el peso (ver sección 5.2).

El estado del paciente debe evaluarse continuamente. Si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento, se debe valorar la interrupción del tratamiento con Benlysta.

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, los pacientes pueden reanudar la dosis en su día de administración habitual o comenzar un nuevo calendario semanal desde el día en el que se administró la dosis olvidada. No es necesario administrar dos dosis en el mismo día.

Si los pacientes desean cambiar su día de dosis semanal, se puede dar una nueva dosis en el nuevo día elegido de la semana. A partir de entonces, el paciente debe continuar con el nuevo calendario semanal a partir de ese día, incluso si el intervalo de dosificación puede ser temporalmente inferior a una semana.

### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):

#### Transición de la administración intravenosa a la subcutánea

Si un paciente va a cambiar de la administración intravenosa de Benlysta a la formulación subcutánea, la primera inyección subcutánea debe ser administrada entre 1 y 4 semanas después de la última dosis intravenosa (ver sección 5.2).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos en pacientes  $\geq 65$  años de edad son limitados (ver sección 5.1). Benlysta se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

Belimumab ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES con insuficiencia renal. En base a la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la ausencia de datos (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios específicos con Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

#### *Población pediátrica*

El régimen posológico recomendado para niños de 5 años y mayores es 10 mg/kg de Benlysta en los Días 0, 14, 28, y a intervalos de 4 semanas a partir de entonces.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Benlysta en niños menores de 5 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Benlysta se administra por perfusión intravenosa, y debe ser reconstituido y diluido antes de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución, dilución y conservación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Benlysta debe administrarse por perfusión durante 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como un bolo intravenoso.

La velocidad de perfusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta una potencial reacción adversa que ponga en riesgo su vida (ver las secciones 4.4 y 4.8).

#### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de Benlysta en niños y adolescentes (<18 años). No se dispone de datos.

#### Forma de administración

La pluma precargada o la jeringa precargada solamente se deben utilizar para inyección subcutánea. Los lugares recomendados para la inyección son el abdomen o el muslo. Cuando la inyección se pone en la misma zona, se debe aconsejar al paciente que cada semana cambie el lugar de la inyección. Las inyecciones nunca deben ponerse en zonas donde la piel esté sensible, contusionada, roja o dura.

Las instrucciones detalladas de uso para la administración subcutánea de Benlysta mediante pluma precargada o jeringa precargada se proporcionan al final del prospecto (ver instrucciones de uso paso a paso).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe quedar claramente registrado el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado.

#### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes adultos y pediátricos, y no se recomienda su uso en:

#### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

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

#### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):

- lupus del sistema nervioso central activo grave
- nefritis lúpica activa grave (ver sección 5.1)
- VIH
- pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C
- hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl)
- antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

#### Uso concomitante con tratamientos que actúan sobre la célula B o ciclofosfamida

Benlysta no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos que actúan sobre las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución cuando Benlysta se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o ciclofosfamida.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad

La administración de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración de Benlysta debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2). El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las primeras dos perfusiones; sin embargo, debe tenerse en cuenta el riesgo en cada perfusión administrada. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

Antes de la perfusión de Benlysta puede administrarse premedicación incluyendo un antihistamínico, acompañado o no de un antipirético. Sin embargo, no hay datos suficientes para determinar si la premedicación puede disminuir la frecuencia o la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión.

En los estudios clínicos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y las reacciones de hipersensibilidad afectaron aproximadamente al 0,9% de los pacientes adultos, e incluían reacciones anafilácticas, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras dos perfusiones y tendieron a disminuir con las perfusiones subsiguientes (ver sección 4.8). Se ha notificado que los pacientes desarrollan síntomas de hipersensibilidad aguda varias horas después de la administración de la perfusión. También se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas (ver las secciones 4.2 y 4.8). Por tanto, Benlysta debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones. Los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos tras la administración de las dos primeras perfusiones, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de una reacción de inicio tardío.

Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la perfusión, o varios días después, y se les debe informar de los signos y síntomas potenciales y de la posibilidad de recurrencia de los mismos. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan cualquiera de estos síntomas. Se debe proporcionar el prospecto al paciente siempre que se le administre Benlysta (ver sección 4.2).

También se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda, con síntomas entre los que se incluyen, erupción cutánea, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

## Infecciones

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones en adultos y niños con lupus, incluyendo infecciones oportunistas, y los niños más pequeños pueden tener un mayor riesgo. En estudios clínicos controlados, la incidencia de infecciones graves fue similar en los grupos de Benlysta y placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (p. ej., neumonía y sepsis) con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo (ver sección 4.8). Se debe considerar la vacunación neumocócica antes de iniciar el tratamiento con Benlysta. No se debe iniciar el tratamiento con Benlysta en pacientes con infecciones activas graves (incluyendo infecciones crónicas graves). Los médicos deben tener precaución y evaluar cuidadosamente si se espera que los beneficios superen a los riesgos cuando consideren el uso de Benlysta en pacientes con antecedentes de infección recurrente. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que contacten con su profesional sanitario si desarrollan síntomas de una infección. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con Benlysta han de ser estrechamente monitorizados y se debe considerar cuidadosamente la interrupción de la terapia inmunosupresora incluyendo Benlysta hasta que la infección se resuelva. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

### *Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)*

#### Hipersensibilidad

La administración subcutánea o intravenosa de Benlysta puede producir reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y mortales. En el caso de una reacción grave, la administración de Benlysta debe interrumpirse y administrarse un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2). El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor con las dos primeras dosis; sin embargo, debe tenerse en cuenta el riesgo en cada administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativas pueden tener un mayor riesgo. También se ha observado la recurrencia de reacciones clínicamente significativas tras el tratamiento inicial apropiado de los síntomas (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad durante el día de la administración, o varios días después, y se les debe informar de los signos y síntomas potenciales y de la posibilidad de recurrencia de los mismos. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan cualquiera de estos síntomas. El prospecto debe estar a disposición del paciente. También se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda, con síntomas entre los que se incluyen, erupción cutánea, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

En los estudios clínicos intravenosos, las reacciones graves relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Consulte la Ficha Técnica de Benlysta en polvo para concentrado para solución para perfusión (ver sección 4.4).

## Infecciones

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. En estudios clínicos controlados, la incidencia de infecciones graves fue similar en los grupos de Benlysta y placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (p. ej., neumonía y sepsis) con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo (ver sección 4.8). Se debe considerar la vacunación neumocócica antes de iniciar el tratamiento con Benlysta. No se debe iniciar el tratamiento con Benlysta en pacientes con infecciones activas graves (incluyendo infecciones crónicas graves). Los médicos deben tener precaución y evaluar cuidadosamente si se espera que los beneficios superen a los riesgos cuando consideren el uso de Benlysta en pacientes con antecedentes de infección recurrente. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que contacten con su profesional sanitario si desarrollan síntomas de una infección. Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentran en tratamiento con Benlysta han de ser estrechamente monitorizados y se debe considerar cuidadosamente la interrupción del tratamiento inmunosupresor incluyendo Benlysta hasta que la infección se resuelva. Se desconoce el riesgo de utilizar Benlysta en pacientes con tuberculosis activa o latente.

*Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):*

Depresión e ideación suicida

En estudios controlados por vía intravenosa y subcutánea, se han notificado trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidios) de manera más frecuente en pacientes que recibían Benlysta (ver sección 4.8). Los médicos deben valorar el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y su estado psiquiátrico actual antes de iniciar el tratamiento con Benlysta y continuar la monitorización de los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben advertir a los pacientes (y a los cuidadores cuando corresponda) que contacten con un profesional sanitario sobre nuevos síntomas psiquiátricos o el empeoramiento de los mismos. Para los pacientes que desarrollen dichos síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con Benlysta. Los médicos deben prestar especial atención a los síntomas que sugieran LMP, que los pacientes puedan no reconocer (por ejemplo, síntomas y signos cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser monitorizados para determinar la presencia de cualquiera de estos nuevos signos o síntomas o un empeoramiento de los mismos y, si estos aparecen, se debe considerar la derivación del paciente a un neurólogo y medidas diagnósticas adecuadas para la LMP. Si se sospecha LMP, además se debe suspender el tratamiento hasta que la LMP quede descartada.

Inmunización

No se deben administrar vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que Benlysta, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron Benlysta.

Debido al mecanismo de acción, belimumab puede interferir con la respuesta a la inmunización. Sin embargo, en un pequeño ensayo de evaluación de la respuesta a una vacuna antineumocócica 23-valente, las respuestas inmunes a los diferentes serotipos fueron en general similares en pacientes con LES en tratamiento con Benlysta, en comparación con los que recibieron tratamiento inmunosupresor estándar en el momento de la vacunación. No hay suficientes datos para establecer conclusiones con respecto a la respuesta a otras vacunas.

Datos limitados sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad para mantener una respuesta inmune protectora a la inmunización recibida antes de la administración de Benlysta. En un subestudio, se encontró que en un pequeño grupo de pacientes que habían recibido previamente

vacunación frente al tétanos, al neumococo o la gripe mantenía títulos de anticuerpos protectores tras el tratamiento con Benlysta.

### Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Los medicamentos inmunomoduladores, incluyendo Benlysta, pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con Benlysta en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia maligna. No se estudiaron pacientes con neoplasia maligna en los últimos 5 años, a excepción de aquellos con cáncer de células basales o de células escamosas de la piel, o cáncer de cuello uterino o cérvix, completamente extirpado o que habían sido tratados adecuadamente.

### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. La formación de algunas enzimas CYP450 se suprime por un aumento de los niveles de ciertas citoquinas durante la inflamación crónica. Se desconoce si belimumab podría ser un modulador indirecto de estas citoquinas. No se puede excluir un riesgo de reducción indirecta de la actividad del CYP por belimumab. En el inicio o la suspensión de belimumab se debe realizar una monitorización de los pacientes tratados con sustratos de CYP con un estrecho índice terapéutico, donde la dosis se ajuste individualmente (por ejemplo, con warfarina).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Benlysta y al menos durante 4 meses después de finalizar el último tratamiento.

### Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de Benlysta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los estudios animales en monos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), aparte del efecto farmacológico esperado, como es la reducción de células B.

Benlysta no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el potencial beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si Benlysta se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente tras la administración. Sin embargo, belimumab fue detectado en la leche de las hembras mono a las que se les administró 150 mg/kg cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es mejor interrumpir la lactancia o el tratamiento con Benlysta, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.



## Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de belimumab en la fertilidad humana. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en los estudios con animales (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dada la farmacología de belimumab no es de esperar que se observen efectos perjudiciales en estas actividades. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Benlysta al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran el uso del juicio, habilidades motoras o cognitivas.

### **4.8 Reacciones adversas**

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión: Resumen del perfil de seguridad en adultos

Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):  
Resumen del perfil de seguridad

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

La seguridad de belimumab en pacientes con LES se ha evaluado en 3 estudios pre-autorización, controlados con placebo y administración por vía intravenosa, 1 estudio por vía subcutánea controlado con placebo y 1 estudio poscomercialización por vía intravenosa controlado con placebo.

Los resultados descritos en la tabla inferior reflejan la exposición a Benlysta administrado (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora en los Días 0, 14, 28 y posteriormente cada 28 días hasta 52 semanas) en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 pacientes expuestos al menos durante 52 semanas, y 556 pacientes expuestos a 200 mg de Benlysta administrados por vía subcutánea una vez a la semana hasta las 52 semanas. En algunos pacientes, los resultados de seguridad incluyen datos más allá de la Semana 52. También están incluidos los datos procedentes de notificaciones poscomercialización.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos para el LES de forma concomitante: corticosteroides, medicamentos inmunomoduladores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos.

En el 87% de los pacientes tratados con Benlysta y en el 90% de los pacientes tratados con placebo se notificaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ( $\geq 5\%$  de los pacientes con LES tratados con Benlysta junto con el tratamiento estándar y en una tasa  $\geq 1\%$  mayor que placebo) fueron infección vírica del tracto respiratorio superior, bronquitis y diarrea. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7% para los pacientes tratados con Benlysta y del 8% para pacientes tratados con placebo.

## Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en base a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia dada es la más alta observada con cualquiera de las formulaciones.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción(es) adversas
Infecciones e infestaciones <sup>1</sup>	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario
	Frecuentes	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad <sup>2</sup>
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión
	Poco frecuentes	Comportamiento suicida, ideación suicida
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Migraña
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Reacción local en el lugar de inyección <sup>3</sup>
	Poco frecuentes	Angioedema, urticaria, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección <sup>2</sup> , pirexia

<sup>1</sup> Para mayor información, ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” y sección 4.4 “Infecciones”.

<sup>2</sup> Las “reacciones de hipersensibilidad” abarcan un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y pueden manifestarse como una serie de síntomas que incluyen hipotensión, angioedema, urticaria u otras erupciones cutáneas, prurito y disnea. Las ‘reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección’ abarcan un grupo de términos y pueden manifestarse como una serie de síntomas que

incluyen bradicardia, mialgia, dolor de cabeza, erupción cutánea, urticaria, pirexia, hipotensión, hipertensión, mareos y artralgia. Debido al solapamiento de signos y síntomas, no es posible distinguir en todos los casos entre las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la perfusión.

<sup>3</sup> Solamente aplica a la formulación subcutánea.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos presentados a continuación se agrupan a partir de los estudios clínicos por vía intravenosa (sólo la dosis intravenosa de 10 mg/kg) y el estudio clínico subcutáneo. Las “infecciones” y los “trastornos psiquiátricos” también incluyen datos de un estudio poscomercialización.

*Reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión o inyección y reacciones de hipersensibilidad:* Estas reacciones fueron observadas generalmente el día de la administración, pero las reacciones de hipersensibilidad aguda pueden producirse también varios días después de la administración. Los pacientes con antecedentes de alergias a múltiples medicamentos o con reacciones de hipersensibilidad significativa pueden tener un mayor riesgo.

La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración intravenosa ocurridas durante los 3 días posteriores a la perfusión fue 12% en el grupo que recibió Benlysta y 10% en el grupo que recibió placebo, de los que el 1,2% y 0,3%, respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento.

#### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):

La incidencia de reacciones sistémicas post-inyección y de reacciones de hipersensibilidad que se produjeron en los 3 días siguientes a la administración subcutánea fue del 7% en el grupo que recibió Benlysta y del 9% en el grupo que recibió placebo. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con Benlysta administrado por vía subcutánea y que requirieron interrupción permanente del tratamiento en el 0,2% de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo

#### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

*Infecciones:* La incidencia global de las infecciones en los estudios intravenosos y subcutáneos previos al registro fue del 63% en ambos grupos que recibieron Benlysta o placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con Benlysta y que fueron por lo menos un 1% más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo fueron infecciones virales del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones bacterianas del tracto urinario. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes en ambos grupos que recibieron Benlysta o placebo. Las infecciones oportunistas graves representaron el 0,4% y el 0%, respectivamente. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se produjeron en el 0,7% de los pacientes que recibieron Benlysta y en el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. Algunas infecciones fueron graves o mortales.

En un estudio de seguridad poscomercialización, aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración (BEL115467), que evaluó la mortalidad y los acontecimientos adversos específicos en adultos, se produjeron infecciones graves en el 3,7% de los pacientes que recibieron Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa) frente al 4,1% de los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, se produjeron infecciones mortales (por ejemplo, neumonía y sepsis) en el 0,45% (9/2002) de los pacientes que fueron tratados con Benlysta frente al 0,15% (3/2001) de los pacientes que recibieron placebo, mientras que la incidencia de mortalidad debida a cualquier causa fue del 0,50% (10/2002) frente al 0,40% (8/2001), respectivamente. La mayoría de las infecciones mortales se observaron durante las primeras 20 semanas de tratamiento con Benlysta.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión: Para información sobre las infecciones observadas en pacientes pediátricos, ver más adelante la sección Población Pediátrica.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

*Trastornos psiquiátricos:* En estudios clínicos pre-autorización por vía intravenosa se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,2% (8/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg y en el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,6% (4/674) de los pacientes que recibían Benlysta 10 mg/kg y en el 0,3% (2/675) de los pacientes que recibían placebo. Hubo dos suicidios en los pacientes tratados con Benlysta (incluyendo uno que recibía 1 mg/kg de Benlysta).

En un estudio poscomercialización, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 1,0% (20/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en el 0,3% (6/2001) de los pacientes que recibían placebo. Se notificó depresión grave en el 0,3% (7/2002) de los pacientes que recibían Benlysta y en <0,1% (1/2001) de los pacientes que recibían placebo. La incidencia global de ideación o comportamiento suicida grave o autolesión sin intento de suicidio fue del 0,7% (15/2002) en pacientes que recibían Benlysta y del 0,2% (5/2001) en el grupo que recibía placebo. En ningún grupo se notificaron suicidios.

Los estudios por vía intravenosa no excluyeron a los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico por vía subcutánea, en el que se excluyeron pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se notificaron acontecimientos adversos psiquiátricos graves en el 0,2% (1/556) de los pacientes que recibían Benlysta y no se notificó ninguno en los pacientes que recibían placebo. En ningún grupo se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con depresión o suicidios.

*Leucopenia:* La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso fue del 3% en el grupo que recibió Benlysta y del 2% en el grupo que recibió placebo.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión:

*Trastornos gastrointestinales:* Los pacientes obesos [Índice de Masa Corporal (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup>] tratados con Benlysta administrado por vía intravenosa presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal (IMC ≥18,5 a ≤30 kg/m<sup>2</sup>). Ninguno de estos acontecimientos gastrointestinales en los pacientes obesos fue grave.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos está basado en los datos de seguridad de un estudio controlado con placebo de 52 semanas en el que 53 pacientes (de 6 a 17 años) con LES recibieron Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa en los Días 0, 14, 28, y después cada 28 días, con sus tratamientos concomitantes). No se observaron nuevas señales de seguridad en la población pediátrica de 12 años y mayores (n=43). Los datos de seguridad en niños menores de 12 años (n=10) son limitados.

*Infecciones*

Grupo de 5 a 11 años: se notificaron infecciones en 8/10 pacientes que recibieron Benlysta y 3/3 pacientes que recibieron placebo, y 1/10 pacientes que recibieron Benlysta y 2/3 pacientes que recibieron placebo notificaron infecciones graves (ver sección 4.4).

Grupo de 12 a 17 años: se notificaron infecciones en 22/43 pacientes que recibieron Benlysta y 25/37 pacientes que recibieron placebo, y 3/43 pacientes que recibieron Benlysta y 3/37 pacientes que recibieron placebo notificaron infecciones graves. En la fase abierta de extensión hubo una infección mortal en un paciente en tratamiento con Benlysta.

Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):

*Reacciones en el lugar de inyección:* En el estudio subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el lugar de

inyección fue de 6,1% (34/556) y 2,5% (7/280) para los pacientes que recibieron Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el lugar de la inyección (generalmente dolor, eritema, hematoma, prurito y endurecimiento) tuvieron una gravedad de leve a moderada. La mayoría no requirió la interrupción del fármaco.

#### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia clínica en relación a la sobredosis con Benlysta es limitada. Las reacciones adversas notificadas asociadas con casos de sobredosis, han sido consistentes con las esperadas para belimumab. Se han administrado dos dosis de hasta 20 mg/kg en humanos por perfusión intravenosa con 21 días de diferencia sin aumento de la incidencia o gravedad de las reacciones adversas en comparación con dosis de 1, 4 ó 10 mg/kg.

En el caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser cuidadosamente observados y tratados con los cuidados necesarios, según corresponda.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA26

#### Mecanismo de acción

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 $\lambda$  que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Belimumab no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS, belimumab inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Los niveles de BLyS se encuentran elevados en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes. Existe una asociación entre los niveles plasmáticos de BLyS y la actividad de la enfermedad de LES. No se conoce completamente la contribución relativa de los niveles de BLyS a la fisiopatología de LES.

#### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

##### Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos con Benlysta administrado por vía intravenosa se observaron cambios en los biomarcadores. En los pacientes adultos con hipergammaglobulinemia, se observó una normalización de los niveles de IgG en la Semana 52 en un 49% y en un 20% de los pacientes que recibieron Benlysta y placebo, respectivamente.

En los pacientes con anticuerpos anti-DNAc, el 16% de los pacientes tratados con Benlysta negativizaron los anti-DNAc en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo en la Semana 52.

En los pacientes con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 38% y 44% respectivamente de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 17% y 18% respectivamente de los pacientes que recibieron placebo.

De los anticuerpos anti-fosfolípidos, únicamente se midió el anticuerpo anti-cardiolipina. Para el anticuerpo anti-cardiolipina IgA se observó una reducción del 37% en la Semana 52 ( $p=0,0003$ ), para el anticuerpo anti-cardiolipina IgG se observó una reducción del 26% en la Semana 52 ( $p=0,0324$ ) y para el anticuerpo anti-cardiolipina IgM se observó una reducción del 25% ( $p=NS$ ; 0,46).

En un estudio a largo plazo de extensión no controlado, se realizó un seguimiento de los cambios en las células B (incluyendo células naïve, células B de memoria y activadas, y células plasmáticas) y en los niveles de IgG en paciente bajo tratamiento intravenoso con belimumab. Después de 7 años y medio de tratamiento (incluyendo el estudio original de 72 semanas), se observó una disminución sustancial y sostenida en varios subgrupos de células B, con una reducción de la mediana entorno al 87% en las células B naïve, del 67% en células B de memoria, del 99% en las células B activadas y una reducción del 92% en la mediana de las células plasmáticas. Después de 7 años, se observó una reducción de la mediana de los niveles de IgG del 28%, con un 1,6 % de sujetos que experimentaron una disminución de los niveles de IgG por debajo de 400 mg/dL. En el transcurso del estudio, la incidencia de reacciones adversas permaneció por lo general estable o disminuyó.

En un estudio en pacientes pediátricos (6 a 17 años), la respuesta farmacodinámica fue consistente con los datos en adultos.

### Inmunogenicidad

El análisis de sensibilidad para la medición de anticuerpos neutralizantes y anticuerpo no específico anti-fármaco (ADA) fue limitado dada la presencia de principio activo en las muestras recogidas. Se desconoce por tanto, la verdadera presencia de anticuerpos neutralizantes y de anticuerpo no específico anti-fármaco. En los dos estudios Fase III en adultos, 4 de 563 (0,7%) pacientes en el grupo de 10 mg/kg y 27 de 559 (4,8%) pacientes en el grupo de 1 mg/kg fueron positivos a la presencia persistente de anticuerpos anti-belimumab.

En los estudios Fase III, de los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos, 1/10 (10%), 2/27 (7%) y 1/4 (25%) sujetos en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión en el día de dosificación; estas reacciones relacionadas con la perfusión no fueron graves y de intensidad de leve a moderada. En algunos pacientes con ADA se notificaron EAs graves/importantes. Las tasas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los sujetos con anticuerpos anti-belimumab persistentemente positivos fue comparable a las tasas de pacientes ADA negativos 75/552 (14%), 78/523 (15%), y 83/559 (15%) en el grupo placebo, 1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

En un estudio en pacientes pediátricos de 6 a 17 años ( $n=53$ ), ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-belimumab.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Perfusión intravenosa en adultos*

La eficacia de Benlysta administrado por vía intravenosa fue evaluada en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1.684 pacientes con diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (por sus siglas en inglés, ACR). Los pacientes tenían LES activo, definido como una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI (SELENA= Evaluación Nacional sobre la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso Sistémico; SLEDAI= Índice de Actividad de la Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico)  $\geq 6$  y positivos a anticuerpos antinucleares (ANA) (títulos de ANA  $\geq 1:80$  y/o positivos a anti-ADNdc [ $\geq 30$  unidades/ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de tratamiento estable para el LES consistente en (solo o en combinación): corticosteroides, antimaláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Los dos estudios FT promocional BENLYSTA v10 (abril 2021)

eran similares en el diseño excepto que BLISS-76 fue un estudio de 76 semanas y BLISS-52 fue un estudio de 52 semanas. En ambos estudios la variable de eficacia primaria se evaluó a las 52 semanas.

Se excluyeron pacientes con nefritis lúpica activa grave y pacientes con lupus del sistema nervioso central (SNC) activo grave.

El estudio BLISS-76 se realizó principalmente en América del Norte y Europa Occidental. El tratamiento de base incluía corticosteroides (76%; 46% >7,5 mg/día), inmunosupresores (56%), y antimaláricos (63%).

El estudio BLISS-52 se realizó en América del Sur, Europa del Este, Asia y Australia. El tratamiento de base incluía corticosteroides (96%; 69% >7,5 mg/día), inmunosupresores (42%), y antimaláricos (67%).

Al inicio del estudio, el 52% de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA SLEDAI  $\geq 10$ ), 59% de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 60% musculoesquelética, 16% hematológica, 11% renal y 9% vascular (BILAG A o B al inicio).

La variable de eficacia primaria es una variable compuesta (Índice de Respuesta de LES (SRI)) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de  $\geq 4$  puntos en la escala SELENA-SLEDAI y
- no nuevas puntuaciones en los dominios orgánicos *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) A ó 2 nuevos BILAG B y
- no empeoramiento (aumento  $< 0,30$  puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA)

El Índice de Respuesta de LES mide la mejoría de la actividad de la enfermedad, sin empeoramiento en cualquier sistema de órganos o en la condición global del paciente.

**Tabla 1: Tasa de respuesta en la semana 52**

Respuesta	BLISS-76		BLISS-52		Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
Índice de respuesta de LES (SRI)	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p<0,0001)
Diferencia observada vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Odds ratio (95% IC) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30;2,59)		1,68 (1,32;2,15)
Componentes del índice de respuesta de LES						
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala 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)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

\*Todos los pacientes recibieron la terapia estándar

En un análisis de datos agrupados de los dos estudios, el porcentaje de los pacientes que recibieron  $>7,5$  mg/día de prednisona (o equivalente) en el inicio, y para los pacientes cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos un 25% a una dosis equivalente de prednisona  $\leq 7,5$  mg/día entre la Semana 40 a 52, fue 17,9% en el grupo que recibió Benlysta y 12,3% en el grupo que recibió placebo (p=0,0451).

Los brotes en LES se definieron según el Índice de Brotes de LES del SELENA SLEDAI modificado. La mediana del tiempo a la aparición del primer brote se retrasó en el grupo que recibió Benlysta en comparación con el grupo que recibió placebo (110 vs 84 días, hazard ratio=0,84; p=0,012) en el análisis obtenido de los datos agrupados de los estudios BLISS. Los brotes graves se observaron en el 15,6% del grupo que recibió Benlysta frente al 23,7% del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -8,1%; hazard ratio=0,64; p=0,0011).



En el análisis obtenido de los datos agrupados, Benlysta demostró mejoría en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala de Fatiga-FACIT. La variación promedio en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con Benlysta comparado con placebo (4,70 vs 2,46;  $p=0,0006$ ).

En los subgrupos pre-especificados, los análisis univariante y multivariante de la variable de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observó en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI  $\geq 10$ , o pacientes que necesitaron esteroides para controlar su enfermedad o pacientes con bajos niveles de complemento.

El análisis post-hoc identificó subgrupos que tuvieron una mejor respuesta, como pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos al inicio del estudio; ver Tabla 2 para los resultados de este ejemplo de un grupo con mayor actividad de la enfermedad. De estos pacientes, el 64,5% tenía puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI  $\geq 10$  al inicio del estudio.

**Tabla 2: Pacientes con bajos niveles de complemento y anti-ADNdc positivos en el inicio**

Subgrupo	Anti-ADNdc positivos Y bajos niveles de complemento	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
<b>Datos agrupados BLISS-76 y BLISS-52</b>		
Tasa de respuesta SRI en la semana 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		19,8
Tasa de respuesta SRI (excluyendo cambios en el complemento y anti-ADNdc) en la semana 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		17,3
Aparición de brotes graves durante 52 semanas:		
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	29,6	19,0
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		10,6
Tiempo hasta la aparición de brote grave [ <i>Hazard ratio</i> (IC 95%)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Reducción de prednisona en $\geq 25\%$ desde el inicio a $\leq 7,5$ mg/día durante las semanas 40 a la 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		6,3
Mejora de la puntuación en la escala FACIT de Fatiga desde el inicio hasta la semana 52 (mediana)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (diferencia media)		2,21
<b>Estudio BLISS-76 solo</b>	<b>Placebo (n=131)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n=134)</b>
Tasa de respuesta SRI en la Semana 76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Diferencia de tratamiento observado vs placebo (%)		12,1

\* Entre pacientes con una dosis de prednisona al inicio  $>7,5$  mg/día

### Edad y raza

#### *Edad*

No se observaron diferencias en la eficacia o seguridad en pacientes  $\geq 65$  años de edad que recibieron Benlysta por vía intravenosa o subcutánea en comparación con la población general en los estudios controlados con placebo. Sin embargo, el número de pacientes  $\geq 65$  años de edad (62 pacientes para la eficacia y 219 para la seguridad) no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

### *Pacientes de raza negra*

Benlysta fue administrado por vía intravenosa a pacientes de raza negra en un estudio de fase III/IV de 52 semanas de duración, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo (EMBRACE). La eficacia fue evaluada en 448 pacientes. La proporción de pacientes de raza negra que alcanzó una respuesta SRI-S2K fue mayor en pacientes que recibían Benlysta, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con placebo. Sin embargo, se obtuvieron resultados consistentes con otros estudios, en pacientes de raza negra con alta actividad de la enfermedad (complemento bajo y anti-ADNdc positivo basal, n=141) la respuesta SRI-S2K fue del 45,1% para Benlysta 10 mg/kg en comparación con el 24,0% para placebo (odds ratio 3,00; IC 95%: 1,35- 6,68).

### Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Benlysta fue evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas (PLUTO) con 93 pacientes pediátricos con un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación ACR. Los pacientes tenían LES activo, definido con una puntuación SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  y autoanticuerpos positivos en el screening, tal y como se describió en los ensayos en adultos. Los pacientes estaban en un régimen de tratamiento para el LES estable (tratamiento estándar) y tenían criterios de inclusión similares a los de los estudios en adultos. Se excluyeron del estudio los pacientes que tenían nefritis lúpica activa grave, lupus del SNC activo grave, inmunodeficiencia primaria, deficiencia de IgA, o infecciones agudas o crónicas que requirieran tratamiento. El estudio se llevó a cabo en los EE.UU, Sudamérica, Europa y Asia. La mediana de edad de los pacientes fue de 15 años (rango de 6 a 17 años). En el grupo de 5 a 11 años (n=13) el rango de puntuación SELENA-SLEDAI fue de 4 a 13, y en el grupo de 12 a 17 años (n=79), la puntuación SELENA-SLEDAI fue de 4 a 20. La mayoría de los pacientes (94,6%) eran de sexo femenino. El estudio no cuenta con la potencia estadística para permitir hacer comparaciones entre los grupos y todos los datos son descriptivos.

La variable primaria de eficacia fue el Índice de Respuesta de LES (SRI) a las 52 semanas, tal y como se describió en los ensayos intravenosos en adultos. Hubo una mayor proporción de pacientes pediátricos que alcanzaron una respuesta SRI en pacientes que recibieron Benlysta en comparación con los que recibieron placebo. Las respuestas para los componentes individuales de la variable primaria fueron consistentes con la del SRI (Tabla 3).

**Tabla 3 – Tasa de respuesta pediátrica a las 52 Semanas**

<b>Respuesta</b>	<b>Placebo (n=40)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n=53)</b>
Índice de Respuesta de LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (IC 95%) vs placebo		1,49 (0,64 – 3,46)
<b>Componentes del Índice de Respuesta de LES</b>		
Porcentaje de pacientes con una reducción en SELENA-SLEDAI $\geq 4$ (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (IC 95%) vs placebo		1,62 (0,69 – 3,78)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el Índice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (IC 95%) vs placebo		1,96 (0,77 – 4,97)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (95% CI) vs placebo		1.70 (0.66, 4.39)

De entre los pacientes que experimentaron un brote grave, la mediana del día de estudio del primer brote grave fue el Día 150 en el grupo Benlysta y el Día 113 en el grupo placebo. Se observaron brotes graves en el 17,0% del grupo Benlysta en comparación con el 35,0% del grupo placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = 18,0%; hazard ratio= 0,36, IC 95%: 0,15 - 0,86). Estos datos fueron consistentes con los resultados de los ensayos clínicos intravenosos en adultos.

Usando los criterios de evaluación de la respuesta de LES juvenil de la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica/ Colegio Americano de Reumatología (por sus siglas en inglés, PRINTO/ACR), una mayor proporción de los pacientes pediátricos que recibieron Benlysta demostró una mejora en los pacientes en comparación con el placebo (Tabla 4).

**Tabla 4 – Tasa de respuesta PRINTO/ACR a las 52 Semanas**

	<b>Proporción de pacientes con al menos un 50% de mejora en cualquier 2 de los 5 componentes* y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30%</b>		<b>Proporción de pacientes con al menos un 30% de mejora en 3 de los 5 componentes* y no más de uno de los restantes con empeoramiento de más del 30%</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg</b>
	<b>n=40</b>	<b>n=53</b>	<b>n=40</b>	<b>n=53</b>
Respuesta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferencia observada vs Placebo		25,38		25,33
Odds ratio (IC 95%) vs Placebo		2,74 (1,15 – 6,54)		2,92 (1,19 – 7,17)

\*\*Los cinco componentes de PRINTO/ACR fueron el cambio porcentual en la Semana 52 en: la Evaluación global de los Padres (en inglés, Parent GA), PGA, puntuación SELENA SLEDAI, proteinuria de 24 horas, y la puntuación del dominio físico del Cuestionario sobre la Calidad de Vida Pediátrica – Escala Principal Genérica (en inglés, PedsQL GC).

*Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)*  
Efectos farmacodinámicos

La mediana de los niveles de IgG en la semana 52 se redujo en un 11% en pacientes que recibieron Benlysta en comparación con un aumento del 0,7% en los pacientes que recibieron placebo.

En pacientes con anticuerpos anti-ADNdc al inicio, se redujo un 56% la mediana de los niveles de anticuerpos anti-ADNdc en la semana 52 en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con el 41% en los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc al inicio, en la semana 52, el 18% de los pacientes tratados con Benlysta se habían convertido en anti-ADNdc negativo en comparación con el 15% de los pacientes que recibieron placebo.

En los pacientes con niveles bajos de complemento, se observó una normalización de C3 y C4 en la Semana 52 en un 42% y 53% respectivamente de los pacientes que recibieron Benlysta y en un 21% y 20% respectivamente de los pacientes que recibieron placebo.

Benlysta redujo significativamente las células B circulantes globales, transicionales, naïve y células B LES, así como las células plasmáticas en la semana 52. Las reducciones en las células B naïve y transicionales, así como en el subconjunto de células B LES se observaron ya a las 8 semanas. Las células B de memoria aumentaron inicialmente y disminuyeron lentamente hacia los niveles basales en la semana 52.

En un estudio de extensión no controlado se evaluó la respuestas de las células B e IgG durante el tratamiento a largo plazo con Benlysta intravenoso. Después de 7 años y medio de tratamiento (incluyendo el estudio original de 72 semanas), se observó una disminución sustancial y sostenida en varios subgrupos de células B, con una reducción de la mediana en torno al 87% en las células B naïve, del 67% en células B de memoria, del 99% en las células B activadas y una reducción del 92% en la mediana de las células plasmáticas. Después de 7 años, se observó una reducción de la mediana de los niveles de IgG del 28%, con un 1,6% de sujetos que experimentaron una disminución de los niveles de IgG por debajo de 400 mg/dL. En el transcurso del estudio, la incidencia de reacciones adversas permaneció por lo general estable o disminuyó.

## Inmunogenicidad

En el estudio por vía subcutánea en el que se analizaron muestras de suero de más de 550 pacientes con LES, no se detectaron anticuerpos anti-belimumab durante o después del tratamiento con belimumab 200 mg por vía subcutánea.

## Eficacia clínica y seguridad

### *Inyección subcutánea*

La eficacia de Benlysta administrado por vía subcutánea se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de Fase III (HGS1006-C1115; BEL112341) en 836 pacientes adultos con un diagnóstico clínico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes tenían LES activo, definido como una puntuación en la escala SELENA-SLEDAI (SELENA= Evaluación Nacional sobre la Seguridad de los Estrógenos en el Lupus Eritematoso Sistémico; SLEDAI= Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico)  $\geq 8$  y anticuerpos anti-nucleares positivos (ANA o anti-ADNdc) (títulos de ANA  $\geq 1:80$  y/o positivos a anti-ADNdc [ $\geq 30$  unidades / ml]) en el screening. Los pacientes recibían una pauta de tratamiento estable para el LES (tratamiento estándar) que consistía en cualquiera de los siguientes (solo o en combinación): corticosteroides, antimaláricos, AINEs u otros inmunosupresores. Se excluyeron pacientes con lupus del sistema nervioso central (SNC) activo grave y pacientes con nefritis lúpica activa grave.

Este estudio se realizó en Estados Unidos, América del Sur, Europa y Asia. La mediana de edad de los pacientes fue de 37 años (rango: de 18 a 77 años), y la mayoría (94%) eran mujeres. El tratamiento de base incluía corticosteroides (86%; el 60% con  $>7,5$  mg/día de prednisona equivalente), inmunosupresores (46%) y antimaláricos (69%). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir belimumab 200 mg o placebo por vía subcutánea una vez por semana durante 52 semanas.

Al inicio del estudio, el 62,2% de los pacientes tenían alta actividad de la enfermedad (puntuación en la escala SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), 88% de los pacientes tenían afectación mucocutánea, 78% musculoesquelética, 8% hematológica, 12% renal y 8% vascular.

La variable de eficacia primaria es una variable compuesta (índice de respuesta de LES (SRI)) que define la respuesta como cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la Semana 52 en comparación con los valores iniciales:

- reducción de  $\geq 4$  puntos en la escala SELENA-SLEDAI y
- no nuevas puntuaciones en los dominios orgánicos *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) A ó 2 nuevos BILAG B y
- no empeoramiento (aumento  $<0,30$  puntos) en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA)

El índice de respuesta de LES mide la mejoría de la actividad de la enfermedad LES, sin empeoramiento en cualquier sistema de órganos o en la condición global del paciente.

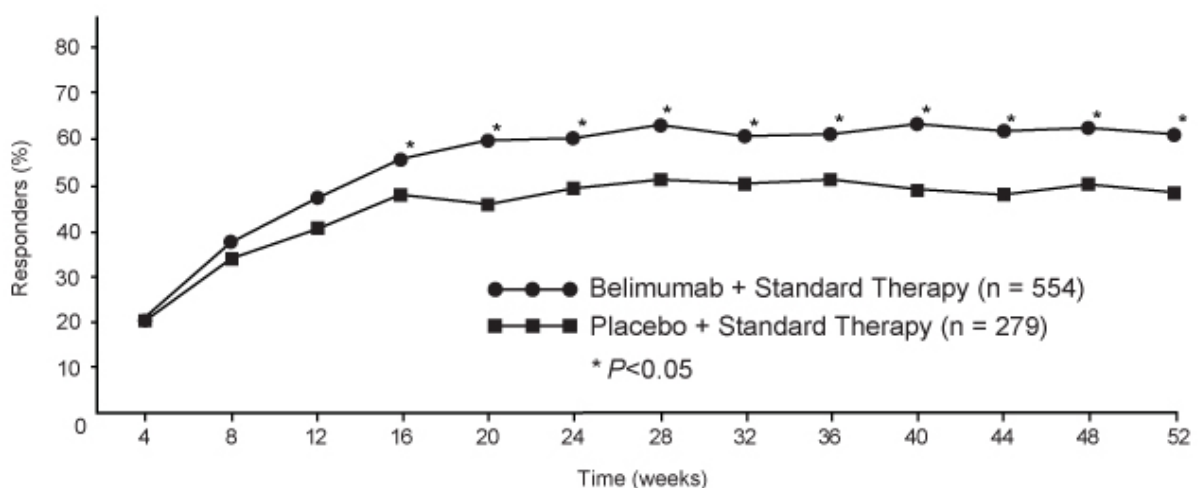
Tabla 1: Tasa de respuesta en la semana 52

Respuesta	Placebo (n=279)	Benlysta 200 mg semanalmente (n=554)
Índice de respuesta de LES (SRI)	48,4%	61,4% (p=0,0006)
Diferencia observada vs placebo		12,98%
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componentes del índice de respuesta de LES (SRI)		
Porcentaje de pacientes con reducción en la escala SELENA-SLEDAI $\geq 4$	49,1%	62,3% (p=0,0005)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en el índice BILAG	74,2%	80,9% (p=0,0305)
Porcentaje de pacientes sin empeoramiento en PGA	72,8%	81,2% (p=0,0061)

Todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar.

Las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron evidentes en la semana 16 y sostenidos hasta la semana 52 (Figura 1).

**Figura 1. Proporción de respondedores al SRI por visita**



Los brotes en el LES se definieron según el Índice modificado de Brotes de LES del SELENA-SLEDAI. El riesgo de aparición del primer brote se redujo en un 22% durante las 52 semanas de observación en el grupo que recibió Benlysta en comparación con el grupo que recibió placebo (cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) = 0,78; p = 0,0061). La mediana del tiempo hasta la

aparición del primer brote entre los pacientes que presentaron un brote se retrasó en los pacientes que recibían Benlysta comparado con los pacientes que recibían placebo (190 días frente a 141 días). Se observaron brotes graves en el 10,6% de pacientes del grupo que recibió Benlysta frente al 18,2% de pacientes del grupo que recibió placebo durante las 52 semanas de observación (diferencia de tratamiento observada = -7,6%). El riesgo de aparición de brotes graves se redujo en un 49% durante las 52 semanas de observación en el grupo que recibió Benlysta en comparación con el grupo que recibió placebo (*hazard ratio* = 0,51;  $p = 0,0004$ ). La mediana del tiempo hasta el primer brote grave entre los pacientes que presentaron un brote grave se retrasó en los pacientes que recibieron Benlysta en comparación con el placebo (171 días frente a 118 días).

El porcentaje de pacientes que recibían una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona (o equivalente) al inicio, cuya dosis media de corticosteroides se redujo al menos en un 25% desde el inicio hasta una dosis equivalente a prednisona  $\leq 7,5$  mg/día durante las semanas 40 a 52 fue de 18,2 % en el grupo que recibió Benlysta y 11,9% en el grupo que recibió placebo ( $p = 0,0732$ ).

Benlysta demostró mejoría en la fatiga en comparación con placebo, medida por la escala FACIT de fatiga. El cambio medio ajustado en la puntuación desde el inicio a la Semana 52 fue significativamente mayor con Benlysta comparado con placebo (4,4 vs 2,7;  $p=0,0130$ ).

El análisis de subgrupos de la variable de eficacia primaria, demostraron que el mayor beneficio se observaba en los pacientes con mayor actividad de la enfermedad al inicio, entre otros, pacientes con puntuaciones en la escala SELENA SLEDAI  $\geq 10$  o pacientes que necesitaron corticosteroides para controlar su enfermedad o pacientes con niveles bajos de complemento.

En un grupo adicional, serológicamente activo previamente identificado, aquellos pacientes con complemento bajo y anti-ADNdc positivo al inicio del estudio, también demostraron una mayor respuesta relativa; ver Tabla 2 para los resultados de este ejemplo de grupo de mayor actividad de la enfermedad.



**Tabla 2: Pacientes con niveles bajos de complemento y anti-ADNdc positivos en el inicio**

Subgrupo	Anti-ADNdc positivos Y niveles bajos de complemento	
	Placebo	Benlysta 200 mg semanalmente
	(n=108)	(n=246)
Tasa de respuesta SRI en la semana 52 (%)	47,2	64,6 (p=0,0014)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		17,41
Aparición de brotes graves durante 52 semanas:	(n=108)	(n=248)
Pacientes que experimentaron un brote grave (%)	31,5	14,1
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		17,4
Tiempo hasta la aparición de brote grave [ <i>Hazard ratio</i> (IC 95%)]		0,38 (0,24; 0,61) (p<0,0001)
Reducción de prednisona en $\geq 25\%$ desde el inicio a $\leq 7,5$ mg/día durante las semanas 24 a la 52* (%)	(n=70)	(n=164)
	11,4	20,7 (p=0,0844)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (%)		9,3
Mejora de la puntuación en la escala FACIT de Fatiga desde el inicio hasta la semana 52 (media):	(n=108)	(n=248)
	2,4	4,6 (p=0,0324)
Diferencia de tratamiento observada vs placebo (mediana de la diferencia)		2,1

\* Entre los pacientes con dosis inicial de prednisona > 7,5 mg/día

### Edad y raza

No se observaron diferencias en la eficacia o seguridad en pacientes  $\geq 65$  años de edad que recibieron Benlysta por vía intravenosa o subcutánea en comparación con la población general en los estudios controlados con placebo. Sin embargo, el número de pacientes  $\geq 65$  años de edad (62 pacientes para la eficacia y 219 para la seguridad) no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Se reclutaron muy pocos pacientes o de raza negra en los estudios controlados con placebo con Benlysta subcutáneo como para establecer conclusiones significativas sobre los efectos de la raza en los resultados clínicos.

La seguridad y la eficacia de Benlysta administrado por vía intravenosa han sido estudiadas en pacientes de raza negra. Los datos actualmente disponibles están descritos en la ficha técnica de Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

## Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Benlysta administrado por vía subcutánea en uno o más grupos de población pediátrica con LES (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Los parámetros farmacocinéticos intravenosos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados para los 563 pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg en los dos estudios de Fase III.

### Absorción

Benlysta se administra por perfusión intravenosa. Las concentraciones máximas de belimumab en suero se observaron generalmente al final de la perfusión, o poco después de la misma. La concentración máxima en suero fue de 313 µg/ml (rango: 173-573 µg/ml) en base a la simulación del perfil de concentración en el tiempo utilizando los valores típicos de los parámetros del modelo farmacocinético de la población.

### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

Los parámetros farmacocinéticos que se citan a continuación están basados en parámetros de población estimados de 661 pacientes, de los cuales 554 tenían LES y 107 eran sanos, que recibieron Benlysta por vía subcutánea.

### Absorción

Benlysta en pluma precargada o jeringa precargada se administra por inyección subcutánea.

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad de belimumab fue de aproximadamente el 74%. La exposición en el estado estacionario se alcanzó después de aproximadamente 11 semanas de administración subcutánea. La concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) de belimumab en el estado estacionario fue de 108 µg/ml.

### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

### Distribución

Belimumab se distribuyó a los tejidos con un volumen de distribución en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) de aproximadamente 5 litros.

### Biotransformación

Belimumab es una proteína cuya vía de metabolización esperada es la degradación a péptidos de pequeño tamaño y a aminoácidos individuales mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

### Eliminación

Las concentraciones de belimumab en suero disminuyeron de manera biexponencial, con una vida media de distribución de 1,75 días y semivida de eliminación de 19,4 días. El aclaramiento sistémico fue de 215 ml/día (rango: 69-622 ml/día).

## Poblaciones especiales

*Población pediátrica:* Los parámetros farmacocinéticos están basados en estimaciones de parámetros individuales de un análisis farmacocinético poblacional de 53 sujetos de un estudio en pacientes pediátricos. Tras la administración intravenosa de 10 mg/kg de Benlysta en los Días 0, 14, 28 y después a intervalos de 4 semanas, las exposiciones a belimumab fueron similares entre los sujetos pediátricos y adultos con LES. Los valores medios geométricos de C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> y AUC en estado estacionario fueron 305 µg/ml, 42 µg/ml y 2.569 días xµg/ml en el grupo de 5 a 11 años, y 317 µg/ml, 52 µg/ml, and 3.126 días xµg/ml en el grupo de 12 a 17 años (n=43).

*Pacientes de edad avanzada:* Benlysta se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. En el análisis farmacocinético de la población total del estudio de LES con tratamiento intravenoso, la edad no afectó la exposición a belimumab. Sin embargo, teniendo en consideración el pequeño número de sujetos ≥ 65 años, no se puede descartar un efecto en la edad de manera concluyente.

*Insuficiencia renal:* No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, Benlysta fue estudiado en pacientes con LES e insuficiencia renal (261 sujetos con insuficiencia renal moderada, aclaramiento de creatinina ≥30 y <60 ml/min; 14 sujetos con insuficiencia renal grave, aclaramiento de creatinina ≥15 y <30 ml/min). La reducción en el aclaramiento sistémico, estimado mediante modelo farmacocinético (FC) poblacional, para pacientes en los puntos medios de las categorías de insuficiencia renal en relación con los pacientes con un aclaramiento de creatinina en la mediana de la población FC (79,9 ml/min) fue de 1,4% para insuficiencia renal leve (75 ml/min), 11,7% para moderada (45 ml/min) y 24,0% para grave (22,5 ml/min). Aunque la proteinuria (≥ 2 g/día) incrementó el aclaramiento de belimumab y las disminuciones en el aclaramiento de creatinina disminuyeron el aclaramiento de belimumab, estos efectos se encuentran dentro del rango de variabilidad esperado. Por tanto, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

#### Eliminación

Tras la administración subcutánea, belimumab tuvo una semivida de eliminación de 18,3 días. El aclaramiento sistémico fue de 204 ml/día.

## Poblaciones especiales

*Población pediátrica:* No se dispone de datos farmacocinéticos para la administración subcutánea de Benlysta en pacientes pediátricos.

*Pacientes de edad avanzada:* Benlysta se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. En el análisis farmacocinético de la población con tratamiento subcutáneo, la edad no afectó la exposición a belimumab. Sin embargo, teniendo en consideración el pequeño número de sujetos ≥ 65 años, no se puede descartar un efecto de la edad de manera concluyente.

*Insuficiencia renal:* No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Durante el desarrollo clínico, Benlysta fue estudiado en un número limitado de pacientes con LES e insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 60 y < 90 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina ≥ 15 y < 30 ml/min): 121 pacientes con insuficiencia renal leve y 30 pacientes con insuficiencia renal moderada recibieron Benlysta por vía subcutánea; 770 pacientes con insuficiencia renal leve, 261 pacientes con insuficiencia renal moderada y 14 pacientes con insuficiencia renal grave recibieron Benlysta por vía intravenosa.

No se observó una reducción clínicamente significativa del aclaramiento sistémico como resultado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):

*Insuficiencia hepática:* No se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab. Las moléculas IgG1, como belimumab, son catabolizadas mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente, y que no están restringidas al tejido hepático, por lo que es poco probable que cambios en la función hepática tengan efectos en la eliminación de belimumab.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión:  
Peso corporal/Índice de masa corporal (IMC)

La dosis de belimumab normalizada por peso conduce a una menor exposición en sujetos con bajo peso (IMC <18,5) y a una mayor exposición en sujetos obesos (IMC ≥30). Los cambios dependientes del IMC en la exposición no condujeron a los correspondientes cambios en la eficacia. El incremento en la exposición de sujetos obesos que recibieron 10 mg/kg de belimumab no dio lugar a un incremento global en las tasas de EA o EA graves en comparación con sujetos obesos que recibieron placebo. Sin embargo, en pacientes obesos se observaron mayores tasas de náuseas, vómitos y diarrea. Ninguno de estos eventos gastrointestinales en pacientes obesos fue grave.

No se recomienda ajuste de dosis en sujetos de bajo peso u obesos.

Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):  
Peso corporal/Índice de masa corporal (IMC)

Los efectos del peso corporal y el IMC sobre la exposición a belimumab después de la administración por vía subcutánea no se consideraron clínicamente significativos. No hubo un impacto significativo sobre la eficacia y la seguridad basados en el peso. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de la dosis.

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada):

Transición de la administración intravenosa a la subcutánea

Los pacientes con LES que pasaban de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas a 200 mg por vía subcutánea semanalmente usando un intervalo de cambio de 1 a 4 semanas tenían en su primera dosis subcutánea concentraciones séricas pre-dosis de belimumab cerca de su concentración subcutánea final en el estado estacionario (ver sección 4.2). Basado en simulaciones de población con parámetros farmacocinéticos, las concentraciones medias de belimumab en el estado estacionario para 200 mg subcutáneos cada semana fueron similares a 10 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

La administración intravenosa y subcutánea en monos dio como resultado la reducción esperada en el recuento de células B en los tejidos periférico y linfoide, sin evidencias toxicológicas asociadas.

Se han realizado estudios de reproducción en monos *cynomolgus* preñados a los que se administró 150 mg/kg de belimumab por perfusión intravenosa (aproximadamente 9 veces la exposición clínica máxima anticipada en humanos) cada 2 semanas durante 21 semanas, y el tratamiento con belimumab no se asoció con efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad materna, toxicidad en el desarrollo o teratogenicidad.

Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a la reducción esperada reversible de las células B tanto en hembras como en crías y a la reducción reversible de IgM en crías de monos. El número de células B se recuperó tras suspender el tratamiento con belimumab en aproximadamente 1

año tras el parto en monos adultos y a los 3 meses de vida en crías de mono; los niveles de IgM en crías expuestas *en el útero* a belimumab se recuperaron a los 6 meses de edad.

Los efectos en la fertilidad de monos machos y hembras se evaluaron mediante estudios toxicológicos a dosis repetidas de 6 meses de duración con belimumab a dosis de hasta 50 mg/kg inclusive. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los órganos reproductivos masculino y femenino en animales sexualmente maduros. Una evaluación informal del ciclo menstrual en hembras, demostró que no se producen cambios en el mismo relacionados con belimumab.

Como belimumab es un anticuerpo monoclonal, no se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad o estudios de fertilidad (masculina o femenina).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión*

Ácido cítrico monohidrato (E330)

Citrato de sodio (E331)

Sacarosa

Polisorbato 80

*Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)*

Hidrocloruro de arginina

Histidina

Hidrocloruro de histidina monohidrato

Polisorbato 80

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

*Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión*

Benlysta no es compatible con glucosa al 5%.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

*Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)*

Ninguna conocida.

### **6.3 Periodo de validez**

*Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión*

Viales sin abrir

5 años.

Solución reconstituida

Tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida, si no se utiliza inmediatamente, debe protegerse de la luz solar directa, y conservarse en nevera entre 2°C y 8°C.

Solución reconstituida y diluida para perfusión

La solución de Benlysta diluida con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o Ringer lactato solución para inyección, puede conservarse entre 2°C y 8°C o temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C).

El tiempo total desde la reconstitución de Benlysta hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)  
3 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)  
Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una única jeringa precargada o pluma precargada se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25°C por un periodo de hasta 12 horas. La jeringa o la pluma deben estar protegidas de la luz y deben ser desechadas si no se usan en un periodo de 12 horas.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Viales de vidrio Tipo 1 (5 ml), sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconado y una lámina de cierre de aluminio; conteniendo 120 mg de polvo.

Tamaño del estuche: 1 vial

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Viales de vidrio Tipo 1 (20 ml), sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconado y una lámina de cierre de aluminio; conteniendo 400 mg de polvo.

Tamaño del estuche: 1 vial

Benlysta 200 mg solución para inyección en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio de tipo 1 con una aguja fija (acero inoxidable) en una pluma precargada.

Disponible en envases de 1 o 4 plumas precargadas y envase múltiple con 12 plumas precargadas de una sola dosis (3 envases de 4 plumas precargadas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Benlysta 200 mg solución para inyección en jeringa precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio tipo 1 con una aguja fija (acero inoxidable) y una tapa para la aguja.

Disponible en envases de 1 jeringa precargada y envases de 4 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### *Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión*

#### Preparación de la solución de 120 mg para perfusión

##### *Reconstitución*

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Dejar el vial entre 10 y 15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C).

Para la reconstitución y dilución, se recomienda utilizar una aguja de calibre 21-25 al perforar el tapón del vial.

El vial monodosis de 120 mg de belimumab se reconstituye con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

El flujo de agua para preparaciones inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Remover suavemente el vial durante 60 segundos. Permitir que el vial alcance la temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) durante la reconstitución, remover suavemente el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. No agitar. Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 minutos después de añadir el agua, pero puede tardar hasta 30 minutos.

Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

Si para la reconstitución de Benlysta se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe removerse más de 30 minutos.

Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

Tras la reconstitución, se puede extraer un volumen de 1,5 ml (correspondiente a 120 mg de belimumab) de cada vial.

##### *Dilución*

El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o Ringer lactato solución inyectable. Para pacientes cuyo peso corporal sea menor o igual a 40 kg, se pueden utilizar bolsas de perfusión con 100 ml de estos diluyentes, siempre que la concentración resultante de belimumab en la bolsa de perfusión no exceda los 4 mg/ml.

Las soluciones intravenosas de glucosa al 5% son incompatibles con Benlysta y no deben usarse.

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml (o 100 ml) de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o Ringer lactato solución inyectable, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de Benlysta necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de Benlysta a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.

Comprobar visualmente la solución de Benlysta antes de la administración para detectar cualquier partícula extraña o decoloración. Desechar la solución si se observa cualquier partícula extraña o decoloración.

El tiempo total desde la reconstitución de Benlysta hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

### Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

#### Preparación de la solución de 400 mg para perfusión

##### *Reconstitución*

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas.

Dejar el vial entre 10 y 15 minutos hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C).

Para la reconstitución y dilución, se recomienda utilizar una aguja de calibre 21-25 al perforar el tapón del vial.

El vial monodosis de 400 mg de belimumab se reconstituye con 4,8 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab.

El flujo de agua para preparaciones inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Remover suavemente el vial durante 60 segundos. Permitir que el vial alcance la temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) durante la reconstitución, remover suavemente el vial durante 60 segundos cada 5 minutos hasta que el polvo se disuelva. No agitar. Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 minutos después de añadir el agua, pero puede tardar hasta 30 minutos.

Proteger la solución reconstituida de la luz solar.

Si para la reconstitución de Benlysta se utiliza un dispositivo de reconstitución mecánico no deben superarse las 500 rpm y el vial no debe removerse más de 30 minutos.

Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser opalescente y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Sin embargo, son aceptables y se espera que aparezcan pequeñas burbujas de aire.

Tras la reconstitución, se puede extraer un volumen de 5 ml (correspondiente a 400 mg de belimumab) de cada vial.

##### *Dilución*

El medicamento reconstituido es diluido a 250 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o Ringer lactato solución inyectable.

Las soluciones intravenosas de glucosa al 5% son incompatibles con Benlysta y no deben usarse.

A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45%) o la Ringer lactato solución inyectable, extraer y desechar un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de Benlysta necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de Benlysta a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. Se debe desechar cualquier solución no utilizada en los viales.



Comprobar visualmente la solución de Benlysta antes de la administración para detectar cualquier partícula extraña o decoloración. Desechar la solución si se observa cualquier partícula extraña o decoloración.

El tiempo total desde la reconstitución de Benlysta hasta completar la perfusión no debe superar 8 horas.

#### Forma de administración

Benlysta se administra mediante perfusión durante un periodo de 1 hora.

No se debe administrar Benlysta en perfusión simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros agentes. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de Benlysta con otros agentes.

No se han observado incompatibilidades entre Benlysta y las bolsas de polivinilcloruro y poliolefina.

#### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

Al final del prospecto se proporcionan las instrucciones completas para la administración subcutánea de Benlysta en una pluma precargada o jeringa precargada (ver las instrucciones de uso paso a paso).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

EU/1/11/700/001 1 vial – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 vial – 400 mg

### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

EU/1/11/700/003 1 pluma precargada

EU/1/11/700/004 4 plumas precargadas

EU/1/11/700/005 12 (3x4) plumas precargadas (envase múltiple)

EU/1/11/700/006 1 jeringa precargada

EU/1/11/700/007 4 jeringas precargadas

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 julio 2011  
Fecha de la última renovación: 18 febrero 2016

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2021

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

#### Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Con receta médica. Uso Hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

\*La extensión de indicación a pacientes de 5 años y mayores de *Benlysta 120 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión* se encuentra en fase de precio y financiación.

#### Benlysta 200 mg solución para inyección (pluma o jeringa precargada)

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

### PRESENTACIONES Y PRECIOS

#### Formulación intravenosa

Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (1 vial de 5 ml)

PVL 151,35 €                      PVP 197,26 €                      PVP IVA 205,15 €

Benlysta 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (1 vial de 20 ml)

PVL 503,51 €                      PVP 559,42 €                      PVP IVA 581,80 €

#### Formulación subcutánea

Benlysta 200 mg solución para inyección en pluma precargada (4 plumas precargadas)

PVL 915,60€                      PVP 971,51 €                      PVP IVA 1.010,37 €

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.