

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman, produs pe o linie celulară de mamifere (NS0) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare stilou preumplut conține 0,1 mg de polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (injecție)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH de 6 și o osmolalitate de 270 - 320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții cu vârsta de 5 ani și peste cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu, anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard (vezi pct. 5.1).

Benlysta este indicat în asociere cu tratamentele imunosupresoare de fond pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulonefrită lupică activă (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Benlysta trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES. Se recomandă ca prima injecție subcutanată de Benlysta să fie administrată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății într-un mediu în care există dotare suficientă pentru gestionarea reacțiilor de hipersensibilitate, în cazul în care este necesară. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să efectueze instruirea corespunzătoare în ceea ce privește tehnica injectării subcutanate și să aducă la cunoștință semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). Pacientul își poate administra singur injecția sau persoana care îngrijește pacientul îi poate administra acestuia Benlysta după ce profesionistul din domeniul sănătății consideră că acest lucru este posibil.

Pentru pacienții cu vârsta sub 10 ani, Benlysta trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății sau de un însoțitor instruit.

Doze

LES

Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată continuu. Întreruperea tratamentului cu Benlysta trebuie luată în considerare dacă nu există nicio îmbunătățire în controlului bolii după 6 luni de tratament.

Adulți

Doza recomandată este de 200 mg o dată pe săptămână, administrată pe cale subcutanată. Stabilirea dozei nu se face în funcție de greutate (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 5 ani și mai puțin de 18 ani)

Doza recomandată administrată subcutanat este în funcție de greutate (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Greutatea corporală	Doza recomandată
≥ 50 kg	200 mg o dată pe săptămână
30 până la < 50 kg	200 mg la interval de 10 zile
15 până la < 30 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni

Glomerulonefrită lupică

Adulți

La pacienții la care se inițiază tratament cu Benlysta pentru glomerulonefrită lupică activă, schema de tratament recomandată este de o doză de 400 mg (două injecții a 200 mg) o dată pe săptămână pentru 4 doze, apoi 200 mg o dată pe săptămână. La pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere cu Benlysta pentru glomerulonefrită lupică activă, doza recomandată este de 200 mg o dată pe săptămână. Benlysta trebuie să fie administrat în asociere cu corticosteroizi și micofenolat sau ciclofosamidă pentru inițierea tratamentului sau micofenolat sau azatioprină ca tratament de întreținere. Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată periodic.

Doze omise

În cazul în care este omisă o doză, se recomandă administrarea acesteia cât mai curând posibil. După aceea, pacienții pot relua administrarea în ziua obișnuită de administrare sau pot începe un nou program de administrare din ziua în care a fost administrată doza omisă.

Schimbarea zilei în care se administrează doza

În cazul în care pacientul dorește să schimbe ziua în care își administrează doza, se poate administra o nouă doză în noua zi preferată din săptămână. După aceea, pacientul poate să continue noul program de administrare începând din acea zi, chiar dacă intervalul de administrare poate fi temporar mai mic decât de obicei.

Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

LES

În cazul în care un pacient cu LES trece de la administrarea Benlysta pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată, prima injecție subcutanată trebuie administrată după 1 până la 4 săptămâni de la ultima doză administrată intravenos (vezi pct. 5.2).

Glomerulonefrită lupică:

Dacă un pacient cu glomerulonefrită lupică este în curs de trecere de la administrarea intravenoasă de Benlysta la administrarea subcutanată, se recomandă ca prima doză de 200 mg să fie administrată prin injectare subcutanată la 1 până la 2 săptămâni după ultima doză administrată intravenos. Această trecere poate să aibă loc în orice moment după primele 2 doze administrate intravenos (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele obținute la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani sunt limitate (vezi pct. 5.1). Benlysta trebuie utilizat cu grijă la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Belimumab a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală. Pe baza informațiilor disponibile, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Totuși, se recomandă precauție în cazul pacienților cu insuficiență renală severă datorită lipsei datelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost efectuate studii specifice cu Benlysta. Este puțin probabil ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesite ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

LES

Siguranța și eficacitatea Benlysta pentru administrare subcutanată la copiii sub < 5 ani sau care cântăresc mai puțin de 15 kg nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Glomerulonefrită lupică

Siguranța și eficacitatea administrării subcutanate a Benlysta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Stiloul injector preumplut trebuie utilizate numai pentru injectare subcutanată. Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Atunci când injectarea se face în aceeași regiune, pacientul trebuie sfătuit să utilizeze un loc diferit pentru administrarea fiecărei injecții; injecțiile nu trebuie niciodată administrate în zonele în care pielea este sensibilă, cu echimoze, înroșită sau întărită. Atunci când se injectează o doză de 400 mg în același loc, se recomandă ca între cele 2 injecții de 200 mg fiecare să fie administrate la cel puțin 5 cm distanță (aproximativ 2 inci).

Instrucțiuni detaliate privind administrarea subcutanată a Benlysta în stilou injector preumplut sunt disponibile la sfârșitul prospectului (vezi Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat înregistrate cu atenție.

Benlysta nu a fost studiat la următoarele grupuri de pacienți și nu este recomandat în:

- lupus activ sever al sistemului nervos central
- HIV
- antecedente sau prezență de hepatită B sau C
- hipogamaglobulinemie (IgG < 400 mg/dl) sau deficiență de IgA (IgA < 10 mg/dl)
- antecedente de transplant de organ major sau transplant medular/celule de origine umană/celule stem hematopoietice sau transplant renal.

Utilizarea concomitentă cu terapie țintită asupra limfocitului B

Datele disponibile nu susțin administrarea concomitentă de rituximab cu Benlysta la pacienții cu LES (vezi pct. 5.1). Se recomandă precauție dacă Benlysta se administrează concomitent cu altă terapie a cărei țintă este limfocitul B.

Reacții de hipersensibilitate

Administrarea Benlysta pe cale subcutanată sau intravenoasă poate determina reacții de hipersensibilitate care pot fi severe și letale. În cazul apariției unei reacții severe, administrarea Benlysta trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical corespunzător (vezi pct. 4.2). Riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate este cel mai mare la primele două doze administrate; cu toate acestea, riscul trebuie luat în considerare la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu hipersensibilitate semnificativă pot avea un risc mai mare de apariție a acestora. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pacienții trebuie să fie preveniți despre faptul că este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate în ziua administrării sau la câteva zile după administrare și să fie informați despre posibilele semne și simptome, precum și despre posibilitatea de reapariție a acestora. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă apar oricare din aceste simptome. Prospectul trebuie pus la dispoziția pacientului. De asemenea, au fost observate reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat și au inclus simptome ca erupție cutanată tranzitorie, greață, oboseală, mialgie, cefalee și edem facial.

În studiile clinice cu administrare pe cale intravenoasă, reacțiile grave la administrarea perfuziei și cele de hipersensibilitate au inclus reacție anafilactică, bradicardie, hipotensiune arterială, angioedem și dispnee. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Benlysta pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pct. 4.4).

Infecții

Mecanismul de acțiune al belimumab poate crește riscul de dezvoltare a infecțiilor la adulții și copiii cu lupus, incluzând infecții oportuniste, iar copiii mici pot fi expuși unui risc crescut. În studiile clinice controlate, incidența infecțiilor grave a fost similară în cadrul grupurilor de tratament cu Benlysta și placebo; cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8). Vaccinarea antipneumococică trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta. Tratamentul cu Benlysta nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții grave active (inclusiv infecții cronice grave). Medicii trebuie să fie precauți și să evalueze cu atenție dacă se preconizează ca beneficiile să depășească riscurile atunci când iau în considerare utilizarea Benlysta la pacienți cu antecedente de infecții recurente. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții să se adreseze profesionistului din domeniul sănătății în cazul în care dezvoltă simptome de infecție. Pacienții care dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu Benlysta trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată cu precauție în considerare întreruperea tratamentului imunosupresor, incluzând Benlysta, până când infecția este vindecată. Nu se cunoaște riscul utilizării Benlysta la pacienți cu tuberculoză activă sau latentă.

Depresie și risc suicidar

În studiile clinice controlate cu administrare pe cale intravenoasă și subcutanată, tulburările psihice (depresie, ideeție și comportament suicidar(ă) inclusiv suicid) au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu Benlysta (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta, medicii trebuie să evalueze riscul de depresie și suicid luând în considerare antecedentele medicale ale pacientului și starea psihică curentă și să continue monitorizarea pacienților pe durata tratamentului. Medicii trebuie să recomande pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc, unde este cazul) să își contacteze furnizorul de servicii de îngrijire medicală dacă prezintă simptome noi sau agravate de tulburare psihică. La pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie să fie luată în considerare încetarea tratamentului.

Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliz epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viața sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu administrarea de Benlysta. Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele SJS și TEN și monitorizați atent pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive ale SJS și TEN, tratamentul cu Benlysta trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau TEN în timpul administrării Benlysta, tratamentul cu Benlysta nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost raportată în cazul administrării tratamentului cu Benlysta pentru LES. Medicii trebuie să fie atenți în special la simptomele sugestive de LMP pe care pacienții nu le-ar putea remarca (de exemplu semne sau simptome cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienții trebuie monitorizați pentru oricare dintre aceste semne sau simptome noi sau care se înrăutățesc, și dacă apar astfel de semne/simptome, trebuie luate în considerare consultarea pacientului de către un medic neurolog și măsuri corespunzătoare de diagnosticare a LMP după cum este indicat din punct de vedere clinic. Dacă se suspectează LMP, trebuie suspendată terapia imunosupresoare, inclusiv Benlysta, până când se exclude diagnosticul de LMP. Dacă LMP este confirmată, terapia imunosupresoare, inclusiv Benlysta, trebuie întreruptă.

Imunizare

Vaccinurile vii nu trebuie administrate cu 30 de zile înainte de, sau concomitent cu administrarea Benlysta, datorită faptului că siguranța clinică nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date cu privire la transmiterea secundară a infecției de la persoane cărora li se administrează vaccinuri vii la pacienți cărora li se administrează Benlysta.

Datorită mecanismului său de acțiune, belimumab poate interfera cu răspunsul la imunizări. Cu toate acestea, într-un studiu restrâns de evaluare a răspunsului la un vaccin pneumococic cu 23 de valențe, răspunsurile imune globale la diferite serotipuri au fost similare la pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament imunosupresor standard la momentul vaccinării. Nu există date suficiente pentru a trage concluzii cu privire la răspunsul la alte vaccinuri.

Date limitate sugerează că Benlysta nu afectează semnificativ capacitatea de menținere a unui răspuns imun protector la imunizările realizate înainte de administrarea Benlysta. Într-un substudiu, s-a dovedit că un grup mic de pacienți care au fost vaccinați anterior împotriva tetanosului, infecțiilor pneumococice sau gripei au menținut titruri protectoare după tratamentul cu Benlysta.

Afecțiuni limfoproliferative și maligne

Medicamentele imunomodulatoare, incluzând Benlysta, pot crește riscul de malignitate. Se recomandă precauție atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu Benlysta la pacienți cu antecedente de afecțiuni maligne sau când este luată în considerare continuarea tratamentului la pacienți cu afecțiuni maligne în dezvoltare. Nu au fost studiați pacienți care au avut tumori maligne în ultimii 5 ani, cu excepția celor cu cancer de piele cu celule bazale sau scuamoase sau cu cancer de col uterin, care au fost complet extirpate chirurgical sau tratate în mod corespunzător.

Conținutul de polisorbata 80

Acest medicament conține polisorbata 80 (vezi pct. 2), care poate provoca reacții alergice.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile. Formarea unora dintre enzimele CYP450 este, însă, suprimată de nivelurile crescute ale anumitor citokine în timpul inflamației cronice. Nu se cunoaște dacă belimumab poate fi un modulator indirect al acestor citokine. Nu poate fi exclus riscul de reducere indirectă a activității CYP de către belimumab. La inițierea sau întreruperea tratamentului cu belimumab, trebuie să fie luată în considerare monitorizarea terapeutică în cazul pacienților tratați cu substraturi ale CYP cu indice terapeutic îngust, situație în care doza este ajustată în mod individual (de exemplu, warfarină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după ultimul tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Benlysta la femeile gravide sunt limitate. Pe lângă efectul farmacologic așteptat, și anume reducerea numărului de limfocite B, studiile la maimuțe nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Benlysta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Benlysta se excretă în laptele uman sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. Totuși, belimumab a fost detectat în laptele femelelor de maimuță la care a fost administrat în doză de 150 mg/kg greutate corporală la intervale de 2 săptămâni.

Datorită faptului că anticorpii materni (IgG) se excretă în lapte, este recomandată luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Benlysta, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele belimumab asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în mod specific în studii la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza proprietăților farmacologice ale belimumab, nu se anticipează efecte negative asupra acestor tipuri de activități. Se recomandă ca starea clinică a subiectului și profilul reacțiilor adverse la Benlysta să fie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a desfășura activități care necesită judecată, abilități motorii sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării belimumab la pacienți cu LES a fost evaluată în trei studii clinice cu administrare intravenoasă, controlate cu placebo, în faza de pre-înregistrare și un studiu cu administrare intravenoasă, regional subsecvent, controlat cu placebo, un studiu clinic cu administrare subcutanată, controlat cu placebo și două studii cu administrare intravenoasă, controlat cu placebo, de evaluare după punerea pe piață; siguranța administrării la pacienții cu glomerulonefrită lupică activă a fost evaluată într-un studiu cu administrare intravenoasă controlat cu placebo.

Datele prezentate în tabelul de mai jos reflectă expunerea la 674 de pacienți cu LES din cele trei studii clinice în faza de pre-înregistrare și 470 de pacienți din studiul subsecvent controlat cu placebo cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (în doză de 10 mg/kg greutate corporală pe parcursul a o oră în zilele 0, 14, 28 și, ulterior, la fiecare 28 de zile până la 52 de săptămâni) și 556 de pacienți cu LES expuși la Benlysta administrat pe cale subcutanată (200 mg, o dată pe săptămână, până la 52 de săptămâni). La câțiva pacienți cu LES, datele de siguranță prezentate includ date obținute după săptămâna 52. Datele reflectă expunerea suplimentară la 224 de pacienți cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (10 mg/kg greutate corporală timp de până la 104 săptămâni). De asemenea, sunt incluse datele obținute din raportările de după punerea pe piață.

La majoritatea pacienților s-a administrat concomitent, de asemenea, unul sau mai multe din următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul LES: corticosteroizi, medicamente imunomodulatoare, antimalarice, antiinflamatoare nesteroidiene.

Reacții adverse au fost raportate la 84% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 87% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cea mai frecvent raportată reacție adversă ($\geq 5\%$ dintre pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta plus tratamentul standard și cu o frecvență cu $\geq 1\%$ mai mare decât placebo) a fost nasofaringită. Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse a fost de 7% atât pentru pacienții tratați cu Benlysta și de 8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($> 5\%$ dintre pacienții cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat Benlysta asociat tratamentului standard) au fost infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar și herpes zoster. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Reacții adverse cutanate severe: Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta (vezi pct. 4.4).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt listate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca:

Foarte frecvente $\geq 1/10$

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Cu frecvență necunoscută: nu pot fi estimate din datele disponibile

În cadrul fiecărui grup privind frecvența, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența menționată este cea mai mare frecvență observată în cazul fiecărei formulări.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări ¹	Foarte frecvente	Infecții bacteriene, de exemplu bronșită, infecție a tractului urinar
	Frecvente	Gastroenterită virală, faringită, nasofaringită, infecție virală a căilor respiratorii superioare
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate ²
	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică
	Rare	Reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat

Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Comportament suicidal, ideă de suicid
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare ³ , urticarie, erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Angioedem
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții datorate administrării injectabile sau în perfuzie ² , febră

¹ A se vedea „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4 „Infecții” pentru informații suplimentare.

² „Reacțiile de hipersensibilitate” se referă la un grup de termeni, incluzând anafilaxia, și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ hipotensiune arterială, angioedem, urticarie sau altă erupție cutanată tranzitorie, prurit și dispnee. „Reacțiile sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie” se referă la un grup de termeni și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ bradicardie, mialgie, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, febră, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, amețeală și artralgie. Din cauza suprapunerii semnelor și simptomelor, nu este posibilă diferențierea în toate cazurile între reacțiile de hipersensibilitate și reacțiile sistemice datorate administrării în perfuzie sau injectabile.

³ Se aplică numai în cazul formulării pentru administrare subcutanată.

Descrierea anumitor reacții adverse

Datele prezentate mai jos sunt date cumulate provenite din cele trei studii clinice cu administrare intravenoasă în faza de pre-înregistrare (doză de 10 mg/kg greutate corporală administrată numai intravenos) și din studiul cu administrare subcutanată. Datele privind „Infecțiile” și „Tulburările psihice” le includ și pe cele provenite din studiul realizat după punerea pe piață.

Reacții sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacții de hipersensibilitate: În general, reacțiile datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacțiile de hipersensibilitate au fost observate în ziua administrării, însă reacții acute de hipersensibilitate pot, de asemenea, să apară la câteva zile după administrarea dozei. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu reacții de hipersensibilitate semnificative pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Incidența reacțiilor datorate administrării în perfuzie și a reacțiilor de hipersensibilitate după administrarea pe cale intravenoasă care apar în decurs de 3 zile de la administrarea unei perfuzii a fost de 12% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 10% în grupul la care s-a administrat placebo, dintre care 1,2% și, respectiv, 0,3% au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului.

Incidența reacțiilor sistemice postinjectare și a reacțiilor de hipersensibilitate care apar în decurs de 3 zile de la administrarea pe cale subcutanată a fost de 7% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 9% în grupul la care s-a administrat placebo. Reacțiile de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea Benlysta pe cale subcutanată și care au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului au fost raportate la 0,2% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la niciun pacient cărui i s-a administrat placebo.

Infecții: Incidența globală a infecțiilor în studiile pentru LES pre-înregistrare, cu administrare intravenoasă și subcutanată a fost de 63% în ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo. Infecțiile care au apărut la cel puțin 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, fiind cu cel puțin 1% mai frecvente decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost infecție virală a căilor respiratorii superioare, bronșită și infecție bacteriană a tractului urinar. Infecții grave au apărut la 5% dintre pacienții din ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo; infecțiile oportuniste grave reprezentând 0,4% și, respectiv, 0% dintre acestea. Infecții care au condus la întreruperea tratamentului au apărut la 0,7% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la 1,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Unele infecții au fost severe sau letale.

Pentru informații privind infecțiile observate la pacienții copii și adolescenți cu LES, a se vedea pct. Copii și adolescenți de mai jos.

În studiul privitor la glomerulonefrita lupică, pacienților li s-a administrat un tratament standard de fond (vezi pct. 5.1), iar incidența globală a infecțiilor a fost de 82% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu 76% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut la 13,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile letale au apărut la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Într-un studiu pentru LES privind siguranța, randomizat, dublu-orb, cu durată de 52 săptămâni, realizat după punerea pe piață (BEL115467), care a evaluat mortalitatea și evenimentele adverse specifice la adulți, infecțiile grave au apărut la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta (10 mg/kg greutate corporală intravenos) comparativ cu 4,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut la 0,45% (9/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta comparativ cu 0,15% (3/2001) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, în timp ce incidența mortalității de orice cauză a fost de 0,50% (10/2002) comparativ cu 0,40% (8/2001). Cele mai multe infecții letale au fost observate în primele 20 de săptămâni de tratament cu Benlysta.

Tulburări psihice: În studiile clinice pentru LES cu administrare intravenoasă aflate în faza de pre-înregistrare, evenimentele psihice grave au fost raportate la 1,2% (8/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg greutate corporală și la 0,4% (3/675) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cazuri de depresie gravă au fost raportate la 0,6% (4/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg greutate corporală și la 0,3% (2/675) dintre cei la care s-a administrat placebo. Au existat două cazuri de suicid la pacienții tratați cu Benlysta (inclusiv unul din cei care la care s-a administrat Benlysta 1 mg/kg greutate corporală).

În cadrul unui studiu pentru LES de evaluare după punerea pe piață, au fost raportate evenimente psihice grave la 1,0% (20/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 0,3% (6/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Evenimente grave de depresie au fost raportate la 0,3% (7/2002) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la mai puțin de 0,1% (1/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Incidența totală a evenimentelor grave de ideatie sau comportament suicidal(ă) sau autovătămare fără intenție de suicid a fost de 0,7% (15/2002) la pacienții tratați cu Benlysta și de 0,2% (5/2001) în grupul cu placebo. Nu a fost raportat niciun caz de sinucidere în niciunul dintre grupuri.

Studiile pentru LES cu administrare intravenoasă de mai sus, nu au exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice.

În studiul clinic pentru LES cu administrare subcutanată, care a exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice, au fost raportate evenimente psihice grave la 0,2% (1/556) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la niciunul dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Nu au fost raportate evenimente grave asociate cu depresia sau cazuri de suicid în niciunul dintre grupuri.

Leucopenie: Incidența leucopeniei raportată la pacienții cu LES ca un eveniment advers a fost de 3% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 2% în grupul la care s-a administrat placebo.

Reacții la nivelul locului de injectare: În studiul clinic cu administrare pe cale subcutanată pentru LES, frecvența reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost de 6,1% (34/556) și de 2,5% (7/280) pentru pacienții la care s-a administrat Benlysta și, respectiv, placebo. Aceste reacții la nivelul locului de injectare (cel mai frecvent durere, eritem, hematom, prurit și indurare) au fost ușoare până la moderate în ceea ce privește severitatea. Majoritatea nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți se bazează pe un studiu cu administrare subcutanată și un studiu cu administrare intravenoasă.

Într-un studiu deschis cu durată de 52 de săptămâni în care la 25 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu LES li s-a administrat Benlysta subcutanat la o expunere comparabilă cu cea a adulților (200 mg la un interval de dozare stabilit în funcție de greutatea corporală, pe fondul tratamentelor concomitente), profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat Benlysta subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru belimumab.

Într-un studiu controlat cu placebo de 52 de săptămâni în care la 53 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu LES li s-a administrat Benlysta (10 mg/kg greutate corporală intravenos în zilele 0, 14, 28 și apoi la interval de 28 de zile, pe fondul tratamentelor concomitente), nu au fost observate noi semnale de siguranță la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (n = 43). Datele de siguranță la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani (n = 10) sunt limitate.

Infecții

Grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani: au fost raportate infecții la 8 din 10 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și 3 din 3 pacienți cărora li s-au administrat placebo, iar infecții grave au fost raportate la 1 din 10 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și 2 din 3 pacienți cărora li s-au administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani: au fost raportate infecții la 22 din 43 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și la 25 din 37 pacienți cărora li s-au administrat placebo, iar infecții grave au fost raportate la 3 din 43 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și la 3 din 37 pacienți cărora li s-au administrat placebo. În faza de extensie deschisă a studiului, a existat o infecție fatală la un pacient caruia i s-a administrat Benlysta intravenos.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind supradozajul cu Benlysta este limitată. Reacțiile adverse raportate în asociere cu cazuri de supradozaj au fost aceleași cu cele așteptate în urma administrării belimumab.

La subiecți umani, au fost administrate prin perfuzie intravenoasă două doze de până la 20 mg/kg greutate corporală, la interval de 21 zile, fără a se observa creșterea incidenței sau severității reacțiilor adverse comparativ cu dozele de 1, 4 sau 10 mg/kg greutate corporală.

În cazul unei supradoze accidentale, pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție și să li se administreze tratament de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, anticorpi monoclonali, cod ATC: L04AG04

Mecanism de acțiune

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman cu specificitate pentru proteina umană solubilă stimulatoră a limfocitului B uman (BLyS – B Lymphocyte Stimulator, cunoscută și ca BAFF și TNFSF13B). Belimumab blochează legarea BLyS solubilă, care este un factor de supraviețuire al limfocitelor B, la receptorii săi de pe limfocitele B. Belimumab nu se leagă direct de limfocitele B, ci prin legarea de BLyS, belimumab inhibă supraviețuirea limfocitelor B, incluzând limfocite B autoreactive, și limitează diferențierea limfocitelor B în plasmocite producătoare de imunoglobuline.

Valorile BLyS sunt crescute la pacienții cu LES și alte boli autoimune. Există o legătură între valorile de BLyS și activitatea bolii LES. Contribuția relativă a valorilor BLyS la fiziopatologia LES nu este pe deplin înțeleasă.

Efecte farmacodinamice

Valorile mediane ale IgG la săptămâna 52 au fost reduse cu 11% la pacienții cu LES cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu o creștere de 0,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții cu anticorpi anti-ADNdc la momentul includerii în studiu, valorile medii pentru anticorpii anti-ADNdc la săptămâna 52 au fost reduse cu 56% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu 41% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cu anticorpi anti-ADNdc la momentul includerii în studiu, la 18% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta testele pentru anticorpii anti-ADNdc au devenit negative comparativ cu 15% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, până la săptămâna 52,

La pacienții cu LES cu valori scăzute ale complementului seric, a fost observată normalizarea C3 și C4 până la săptămâna 52 la 42% și la 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și, respectiv, la 21% și 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Benlysta a redus semnificativ valorile limfocitelor B totale, de tranziție, naive și din LES, precum și ale plasmocitelor la săptămâna 52. Reducerile valorilor limfocitelor B naive și de tranziție, precum și a subsetului de limfocite B din LES au fost observate încă din săptămâna 8. Valorile limfocitelor de memorie au crescut inițial și au scăzut lent comparativ cu valorile inițiale până în săptămâna 52.

Răspunsul limfocitelor B și al IgG la tratamentul pe termen lung cu Benlysta administrat intravenos a fost evaluat într-un studiu de extensie fără comparator pentru LES. După 7 ani și jumătate de tratament (inclusiv studiul inițial cu durată de 72 de săptămâni), a fost observată o scădere substanțială și susținută în diferite subseturi ale limfocitelor B, conducând la o reducere a valorilor mediane de 87% ale limfocitelor B naive, 67% în cazul limfocitelor B de memorie, 99% în cazul limfocitelor B activate și o reducere a valorii mediane a plasmocitelor de 92%, după mai mult de 7 ani de tratament. După aproximativ 7 ani, a fost observată o reducere de 28% a valorii mediane a concentrației de IgG, cu 1,6% dintre subiecți la care s-a înregistrat o scădere a concentrației de IgG sub 400 mg/dl. În decursul studiului, incidența evenimentelor adverse raportate a rămas, în general, stabilă sau a scăzut.

La pacienții cu glomerulonefrită lupică activă, după tratamentul cu Benlysta (10 mg/kg greutate corporală administrat intravenos) sau cu placebo, a existat o creștere a valorilor serice ale IgG care a fost asociată cu scăderea proteinuriei. În raport cu placebo, au fost observate creșteri mai mici ale valorilor serice ale IgG în grupul tratat cu Benlysta, așa cum era de așteptat fiind cunoscut mecanismul de acțiune al belimumabului. În săptămâna 104, creșterea procentuală mediană față de valoarea inițială a IgG a fost de 17% pentru Benlysta și de 37% pentru placebo. Reducerile autoanticorpilor, creșterile

complementului și reducerile celulelor B totale circulante și ale subseturilor de celule B observate au fost în concordanță cu studiile privind LES.

Într-un studiu cu administrare intravenoasă la copii și adolescenți cu LES (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) și într-un studiu cu administrare subcutanată la copii și adolescenți cu LES (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), răspunsul farmacodinamic a fost în concordanță cu datele pentru adulți.

Imunogenitate

În studiul cu administrare subcutanată în care au fost testate probele de ser de la mai mult de 550 pacienți adulți cu LES, nu au fost detectați anticorpi anti-belimumab pe durata sau după tratamentul cu belimumab 200 mg administrat subcutanat. În studiul pentru glomerulonefrită lupică în care la 224 de pacienți adulți s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos, nu au fost detectați anticorpi anti belimumab.

Într-un studiu cu administrare intravenoasă la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (n = 53) cu LES și într-un studiu cu administrare subcutanată la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani (n = 25) cu LES, niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat anticorpi anti-belimumab.

Eficacitate și siguranță clinică

LES

Injectare subcutanată

Eficacitatea Benlysta administrat subcutanat a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 52 săptămâni, de fază 3 (HGS1006-C1115; BEL112341) efectuat la 836 de pacienți adulți cu un diagnostic clinic de LES conform criteriilor de clasificare ale American College of Rheumatology. Pacienții eligibili aveau boală LES activă, definită cu un scor SELENA-SLEDAI ≥ 8 și cu rezultate pozitive ale testelor pentru anticorpi anti-nucleari (ANA - *anti-nuclear antibody* - sau anti-ADNdc) (titrul ANA $\geq 1:80$ și/sau anti-ADNdc pozitivi [≥ 30 unități/ml]) la momentul includerii. Pacienții aveau un regim terapeutic stabil pentru LES (tratament standard), constând din oricare dintre următoarele (medicație unică sau în asociere): corticosteroizi, antimalarice, AINS sau alte imunosupresoare. Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau lupus activ sever al sistemului nervos central sau glomerulonefrită lupică activă severă.

Acest studiu a fost efectuat în SUA, America de Sud, Europa și Asia. Vârsta media a pacienților a fost de 37 ani (interval: 18 până la 77 ani), iar majoritatea (91%) au fost de sex feminin. Tratamentul de fond a inclus corticosteroizi (86%; 60% cu doze de echivalent de prednison $> 7,5$ mg/zi), imunosupresoare (46%) și antimalarice (69%). Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra belimumab 200 mg sau placebo pe cale subcutanată, o dată pe săptămână, timp de 52 de săptămâni.

La momentul includerii în studiu, 62,2% dintre pacienți aveau un grad înalt de activitate a bolii (scor SELENA SLEDAI ≥ 10), 88% dintre pacienți prezentau afectare cutaneo-mucoasă, 78% prezentau afectare musculo-scheletală, 8% prezentau afectare hematologică, 12% prezentau afectare renală și 8% prezentau afectare vasculară de organ.

Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus (SLE Responder Index (SRI) = Indice de răspuns al LES) care a definit răspunsul prin îndeplinirea fiecăruia din următoarele criterii la săptămâna 52 comparativ cu momentul includerii în studiu:

- reducerea scorului SELENA-SLEDAI cu ≥ 4 puncte, și
- niciun scor nou British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A sau două scoruri noi BILAG B, și
- fără înrăutățire (creștere $< 0,30$ puncte) a scorului Physician's Global Assessment (PGA).

Indicele de răspuns al LES măsoară îmbunătățirea activității bolii LES, neînsoțită de agravare la nivelul oricăror sisteme și organe sau a stării generale a pacientului.

Tabel 1. Rata de răspuns la Săptămâna 52

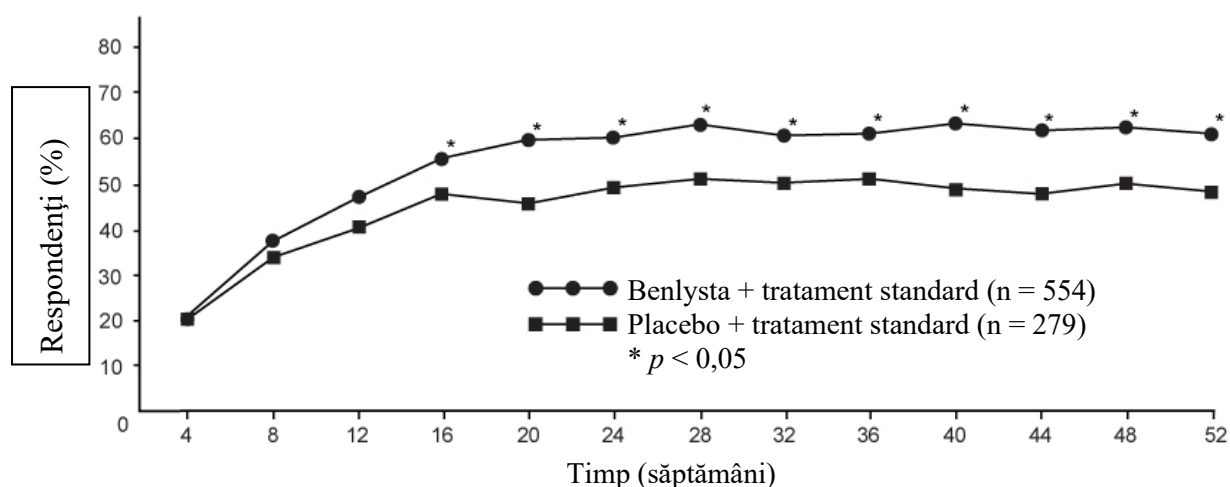
Răspuns ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg săptămânal (n = 554)
Indicele de răspuns al LES	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
Diferența observată vs placebo		12,98%
Risc relativ estimat (odds ratio) (ÎI 95%) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componente ale indicelui de răspuns al LES		
Procentul de pacienți cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
Procentul de pacienți fără agravare conform indicelui BILAG	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
Procentul de pacienți fără agravare conform PGA	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

¹Analizele au exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial pentru oricare dintre componente (1 pentru placebo; 2 pentru Benlysta).

²Tuturor pacienților li s-a administrat terapie standard

Diferențele între grupurile de tratament au fost evidente până în săptămâna 16 și s-au menținut până în săptămâna 52 (Figura 1).

Figura 1. Proportia de respondenți SRI în funcție de vizită



Puseurile de activitate ale LES au fost definite prin Indicele modificat SELENA SLEDAI pentru puseuri LES (*modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index*). Riscul apariției primului puseu a fost

redus cu 22% pe parcursul a 52 de săptămâni de observație în grupul tratat cu Benlysta comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78; p = 0,0061). Durata mediană până la primul puseu în rândul pacienților cu un puseu a fost prelungită la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (190 zile vs. 141 zile). Puseuri severe au fost observate la 10,6% dintre pacienții din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 18,2% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observație (diferența observată în funcție de = -7,6%). Riscul de pusee severe a fost redus cu 49% pe parcursul a 52 de săptămâni de observație în grupul tratat cu Benlysta comparativ cu placebo (rata de risc = 0,51; p = 0,0004). Durata mediană până la primul puseu acut în rândul pacienților cu un puseu acut a fost întârziată la pacienții tratați cu Benlysta comparativ cu placebo (171 zile vs. 118 zile).

Procentul de pacienți tratați cu o doză mai mare de 7,5 mg/zi prednison (sau echivalent) la momentul includerii în studiu, a căror doză medie de corticosteroid a fost redusă cu cel puțin 25% față de momentul includerii în studiu până la o doză echivalentă cu $\leq 7,5$ mg/zi pe parcursul săptămânilor 40 până la 52, a fost de 18,2% în grupul de tratament tratat cu Benlysta și de 11,9% în grupul la care s-a administrat placebo (p = 0,0732).

Benlysta a demonstrat îmbunătățire în ceea ce privește fatigabilitatea comparativ cu placebo, măsurată cu ajutorul scalei FACIT-Scala oboselii (FACIT-*Fatigue Scale*). Modificarea medie ajustată a scorului la săptămâna 52 față de momentul includerii în studiu este semnificativ mai mare pentru Benlysta comparativ cu placebo (4,4 vs. 2,7; p = 0,0130).

Analiza de subgrup privind criteriul final principal de evaluare a demonstrat că cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienții cu grad mai mare de activitate a bolii la momentul includerii în studiu, incluzând pacienți cu scoruri SELENA SLEDAI ≥ 10 sau pacienți care necesitau tratament cu corticosteroizi pentru controlul bolii sau pacienți cu valori scăzute ale complementului seric.

Un grup suplimentar, identificat anterior ca grup activ serologic, acei pacienți cu valori scăzute ale complementului și anticorpi anti-ADNdc pozitivi la momentul includerii în studiu, a demonstrat, de asemenea, un răspuns relativ mai mare, vezi Tabelul 2 pentru rezultatele privind acest exemplu de grup cu activitate mai mare a bolii.

Tabel 2. Pacienți cu valori scăzute ale complementului seric și anticorpi anti-ADNdc pozitivi la includerea în studiu

Subgrup	Anti-ADNdc pozitivi ȘI valori scăzute ale complementului seric	
	Placebo	Benlysta 200 mg săptămânal
	(n = 108)	(n = 246)
SRI – rata de răspuns la Săptămâna 52 ¹ (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		17,41
Puseuri severe de boală de-a lungul a 52 de săptămâni	(n = 108)	(n = 248)
Pacienți care au avut un puseu sever (%)	31,5	14,1
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		17,4
Intervalul de timp până la un puseu sever [Rata de risc (Î 95%)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
	(n = 70)	(n = 164)

Reducerea dozei de prednison cu $\geq 25\%$ față de momentul includerii în studiu până la $\leq 7,5$ mg/zi între săptămâna 24 și săptămâna 52*2 (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		9,3
Îmbunătățirea scorului FACIT-Scala oboselii față de momentul includerii în studiu la Săptămâna 52 (media)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Diferența observată tratament vs. placebo (diferența mediană)		2,1

¹ Analiza ratei de răspuns SRI în Săptămâna 52 a exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial (2 pentru Benlysta).

²* Dintre pacienții cu doză de prednison $> 7,5$ mg/zi la momentul includerii

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 104 săptămâni, incluzând 292 pacienți (BLISS-BELIEVE) au fost studiate eficacitatea și siguranța Benlysta în asociere cu un singur ciclu de rituximab. Obiectivul principal a fost proporția subiecților cu o stare de control al bolii definită ca un scor SLEDAI-2K ≤ 2 , obținută fără imunosupresoare și cu corticosteroizi la o doză echivalentă de prednison de ≤ 5 mg/zi în Săptămâna 52. Acest lucru a fost atins în 19,4 % (n = 28/144) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab și la 16,7 % (n = 12/72) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu placebo (risc relativ estimat 1,27; 95 % ÎI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). O frecvență mai mare a evenimentelor adverse (91,7 % față de 87,5 %), evenimentelor adverse grave (22,2 % față de 13,9 %) și infecțiilor grave (9,0 % față de 2,8 %) au fost observate la pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab, comparativ cu la Benlysta în asociere cu placebo.

Glomerulonefrită lupică

Injectare subcutanată

Eficacitatea și siguranța Benlysta 200 mg administrat subcutanat pacienților cu glomerulonefrită lupică activă se bazează pe datele obținute în urma administrării Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos și pe modelarea și simularea farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

În studiul cu administrare subcutanată privind LES, descris mai sus, pacienții care au avut glomerulonefrită lupică activă severă au fost excluși; cu toate acestea, 12% dintre pacienți au avut afectare renală la momentul inițial (pe baza evaluării SELINA SLEDAI). A fost efectuat următorul studiu privind glomerulonefrită lupică activă.

Perfuzie intravenoasă

Eficacitatea și siguranța Benlysta 10 mg/kg greutate corporală administrat intravenos timp de 1 oră în zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat (1:1), cu durată de 104 săptămâni, dublu orb, controlat cu placebo (BEL114054) efectuat la 448 pacienți cu glomerulonefrită lupică activă. Pacienții au avut un diagnostic clinic de LES în conformitate cu criteriile de clasificare ACR, glomerulonefrită lupică clasa III, IV, și/sau V dovedită prin biopsie și au avut boală renală activă la momentul screening-ului, necesitând tratament standard. Tratamentul standard a inclus corticosteroizi, 0 până la 3 administrări intravenoase de metilprednisolon (500-1000 mg per administrare), urmat de prednison administrat pe cale orală 0,5-1 mg/kg și zi cu o doză zilnică totală ≤ 60 mg/zi și redusă la ≤ 10 mg/zi până la săptămâna 24, cu:

- micofenolat mofetil 1-3 g/zi administrat oral sau micofenolat de sodiu 720-2160 mg/zi administrat oral pentru inducție și întreținere, sau
- ciclofosamidă 500 mg administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru 6 perfuzii pentru inducție urmată de azatioprină administrată oral la o doză țintă de 2 mg/kg și zi pentru

întreținere.

Acest studiu a fost realizat în Asia, America de Nord, America de Sud și Europa. Vârsta mediană a pacienților a fost de 31 de ani (interval: 18 până la 77 ani); majoritatea (88%) au fost de sex feminin.

Criteriul final principal de eficacitate a fost Răspunsul Renal Principal de Eficacitate (RRPE) în săptămâna 104 definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: raportul proteinurie:creatinurie (RPCu) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) și rata estimată de filtrare glomerulară (eRFG) ≥ 60 ml/min/1,73m² sau nicio scădere a eRFG de $> 20\%$ din valoarea înainte de acutizare.

Principalele criterii finale secundare au inclus:

- Răspuns renal complet (RRC) definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: RPCu < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) și eRFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² sau nicio scădere a eRFG de $> 10\%$ față de valoarea pre acutizare.
- RRPE în săptămâna 52.
- Timpul până la un eveniment renal sau deces (eveniment renal definit ca primul eveniment de boală renală în stadiu terminal, dublarea creatinemiei, agravarea renală [definită ca proteinurie crescută și/sau afectare a funcției renale] sau utilizarea medicației interzise pentru boala renală).

Pentru criteriile finale RRPE și RRC, tratamentul cu steroizi a trebuit redus la ≤ 10 mg/zi din săptămâna 24 pentru a fi considerat un respondent. Pentru aceste criterii finale, pacienții care au întrerupt tratamentul mai devreme, care au primit medicamente interzise sau care s-au retras din studiu mai devreme au fost considerați non-respondenți.

Procentul de pacienți care au obținut RRPE în săptămâna 104 a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu placebo. Criteriile finale secundare majore au arătat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă cu Benlysta comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabel 3. Rezultatele privind eficacitatea la pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică

Criteriul final privind eficacitatea	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferență observată comparativ cu placebo	Risc relativ estimat /Indice de risc comparativ cu placebo (ÎI 95%)	Valoarea p
RRPE în săptămâna 104¹ Respondenți	32,3%	43,0%	10,8%	IP 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componente ale RRPE					
Raport proteinurie:creatinurie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	IP 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m ² sau nicio scădere a eRFG de $> 20\%$ din valoarea înainte de acutizare	50,2%	57,4%	7,2%	IP 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Fără eșec la tratament ³	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC în săptămâna 104¹ Respondenți	19,7%	30,0%	10,3%	IP 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167

Criteriul final privind eficacitatea	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferență observată comparativ cu placebo	Risc relativ estimat /Indice de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)	Valoarea p
Componente ale RRC					
Raport proteinurie:creatinurie < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	IP 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eRFG ≥ 90 ml/min/1,73 m ² sau nicio scădere a eRFG de > 10% din valoarea înainte de acutizare	39,9%	46,6%	6,7%	IP 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Fără eșec la tratament ³	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRPE în săptămâna 52¹ Respondenți	35,4%	46,6%	11,2%	IP 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Timpul până la un eveniment renal sau deces¹ Procentul de pacienți cu eveniment ²	28.3%	15.7%	-	IR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
Timpul până la eveniment [Indice de risc (ÎÎ 95)]			-		

¹RRPE în săptămâna 104 a fost analiza primară privind eficacitatea; RRC în săptămâna 104, RRPE în săptămâna 52 și timpul până la eveniment renal sau deces au fost incluse în ierarhia de testare pre-specificată.

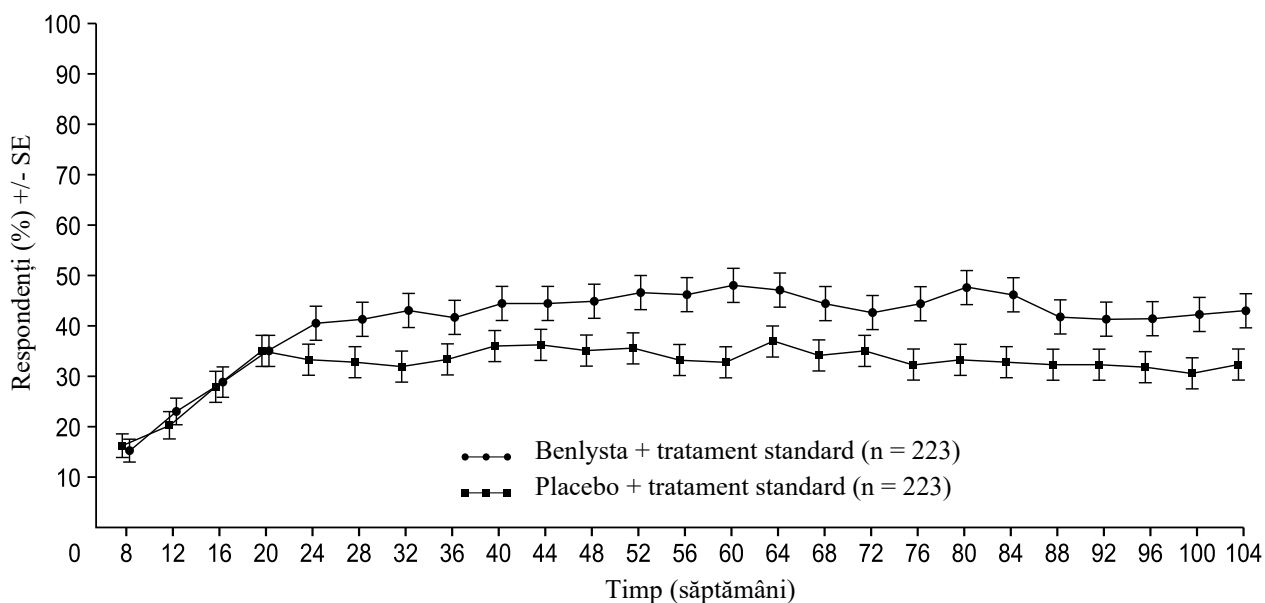
² Atunci când au fost excluse decesele din analiză (1 pentru Benlysta; 2 pentru placebo), procentul pacienților cu un eveniment renal a fost de 15,2% pentru Benlysta comparativ cu 27,4% pentru placebo (IR = 0,51; ÎÎ 95%: 0,34; 0,78).

³Esecul la tratament: Pacienti care au utilizat medicatie interzisă de protocol.

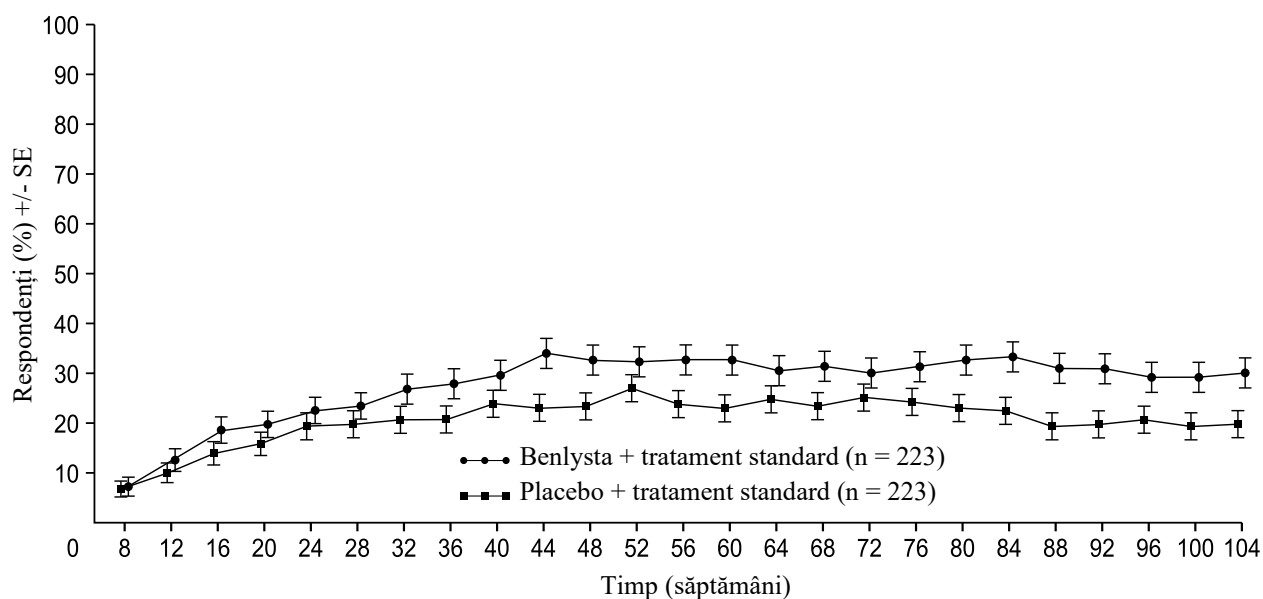
Un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRPE începând cu săptămâna 24 comparativ cu placebo, iar această diferență de tratament a fost menținută până în săptămâna 104. Începând cu săptămâna 12, un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRC comparativ cu placebo, iar diferența numerică a fost menținută până în săptămâna 104 (Figura 2).

Figura 2. Ratele de răspuns la adulți cu glomerulonefrită lupică în funcție de vizită

Răspunsul Renal Principal de Eficacitate (RRPE)

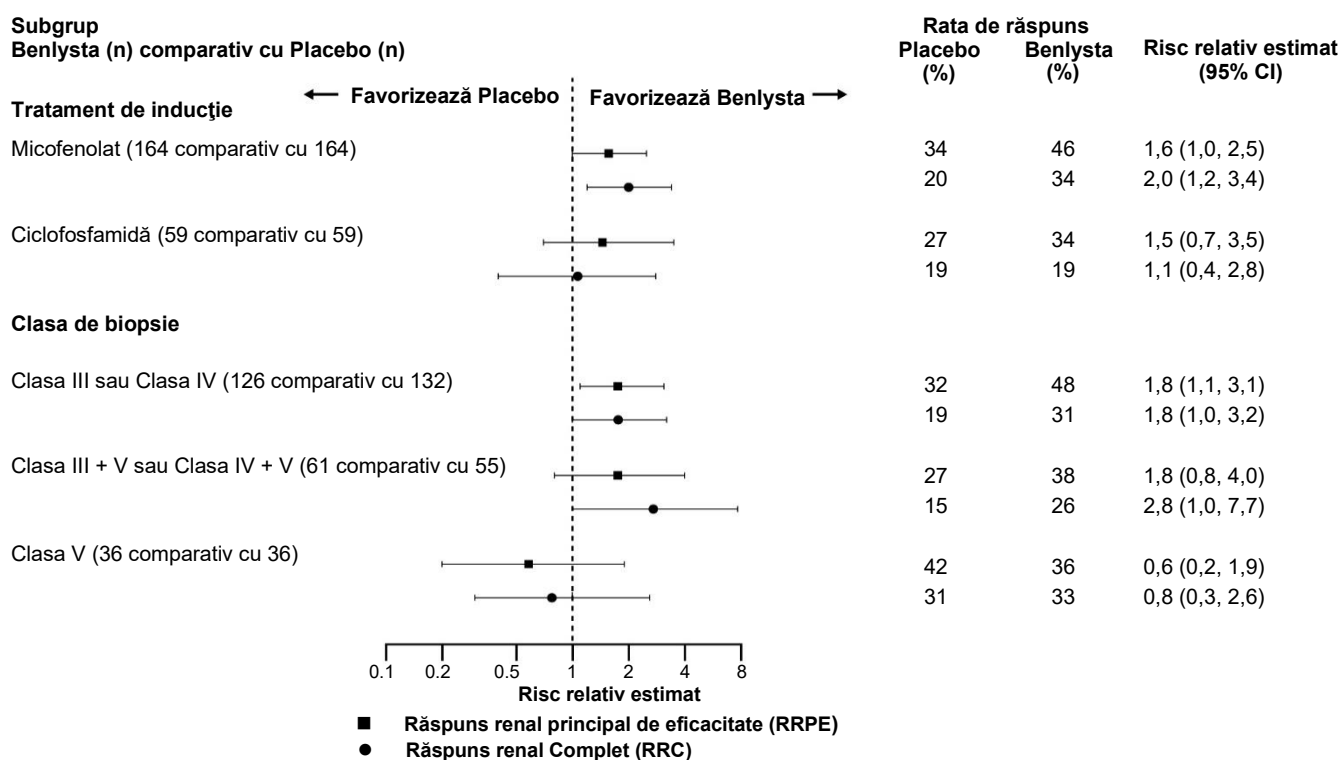


Răspuns renal complet (RRC)



În analizele descriptive ale subgrupurilor, criteriile finale cheie privind eficacitatea (RRPE și RRC) au fost examinate prin intermediul regimului de inducție (micofenolat sau ciclofosamidă) și al clasei de biopsie (clasa III sau IV, clasa III + V sau clasa IV + V sau clasa V) (figura 3).

Figura 3. Risc relativ estimat al RRPE și RRC în săptămâna 104 de-a lungul subgrupurilor



Vârstă și rasă

Vârstă

Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța la pacienții cu LES cu vârsta ≥ 65 ani cărora li s-a administrat Benlysta intravenos sau subcutanat comparativ cu populația generală în studiile controlate cu placebo; cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (62 pacienți pentru eficacitate și 219 pentru siguranță) nu este suficient pentru a determina dacă aceștia răspund diferit comparativ cu pacienții mai tineri.

În studiile clinice controlate cu placebo, efectuate cu Benlysta pentru administrare subcutanată, au fost înrolați prea puțini pacienți ce aparțin rasei negre, pentru a putea trage concluzii semnificative cu privire la efectul rasei asupra rezultatelor clinice.

Rasă neagră

A fost studiată siguranța și eficacitatea administrării Benlysta pe cale intravenoasă la pacienții ce aparțin rasei negre. Datele disponibile la momentul actual sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Benlysta 120 mg și 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Copii și adolescenți

LES

Injecție subcutanată

Siguranța și eficacitatea Benlysta administrat subcutanat copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și < 18 ani cu LES activ este susținută de un model farmacocinetic populațional și de o simulare care integrează datele unui studiu farmacocinetic deschis efectuat la 25 de copii și adolescenți cu LES activ cărora li s-a administrat Benlysta subcutanat (200908) și de un studiu efectuat la copii și adolescenți cu LES activ cărora li s-a administrat Benlysta intravenos (PLUTO) descris mai jos (vezi pct. 5.2).

Perfuzie intravenoasă

Siguranța și eficacitatea Benlysta au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu

placebo, de 52 de săptămâni (PLUTO) la 93 de copii și adolescenți cu diagnostic clinic de LES conform criteriilor de clasificare ACR. Pacienții aveau boală activă de LES, definită ca un scor SELENA-SLEDAI ≥ 6 și autoanticorpi pozitivi la screening, așa cum este descris în studiile la adulți. Pacienții au urmat un regim de tratament stabil pentru LES (standard de îngrijire) și au avut criterii de includere similare cu cele din studiile pentru adulți. Au fost excluși din studiu pacienții care prezentau nefrită lupică activă severă, lupus activ sever cu afectare a SNC, imunodeficiență primară, deficit de IgA sau infecții acute sau cronice care necesitau tratament. Studiul a fost efectuat în SUA, America de Sud, Europa și Asia. Vârsta mediană a pacienților a fost de 15 ani (între 6 și 17 ani). În grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani ($n = 13$), scorul SELENA-SLEDAI a variat de la 4 la 13, iar în grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani ($n = 79$), scorul SELENA-SLEDAI a variat de la 4 la 20. Majoritatea (94,6 %) pacienților au fost de sex feminin. Studiul nu a fost dezvoltat pentru nicio comparație statistică și toate datele sunt descriptive.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost indicele de răspuns la LES (IRS) în săptămâna 52, așa cum este descris în studiile cu administrare intravenoasă la adulți. A existat o proporție mai mare de copii și adolescenți care au obținut un răspuns IRS la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu placebo. Răspunsul pentru componentele individuale ale criteriului de evaluare a fost consecvent cu cel al IRS (Tabelul 4).

Tabelul 4. Rata de răspuns la copii și adolescenți în săptămâna 52

Răspuns¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Indicele de răspuns al LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Componente ale indicelui de răspuns al LES		
Procentul de pacienți cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI ≥ 4	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Procentul de pacienți fără agravare conform indicelui BILAG	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Procentul de pacienți fără agravare conform PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Analizele au exclus orice subiect la care lipsea o evaluare inițială pentru oricare dintre componente (1 pentru placebo).

În rândul pacienților care au prezentat o erupție severă, ziua mediană de studiu a primei erupții severe a fost ziua 150 în grupul Benlysta și ziua 113 în grupul placebo. Au fost observate erupții severe la 17,0 % din grupul Benlysta comparativ cu 35,0 % din grupul placebo pe parcursul celor 52 de săptămâni de observație (diferența de tratament observată = 18,0 %; indicele de risc = 0,36, 95 % ÎI: 0,15, 0,86). Acest lucru a fost în concordanță cu constatările din studiile clinice intravenoase pentru adulți.

Utilizând criteriile de evaluare a răspunsului la LES juvenil ale Organizației Internaționale a Studiilor de Reumatologie Pediatrică/Colegiului American de Reumatologie (PRINTO/ACR), o proporție mai mare de copii și adolescenți cărora li s-a administrat Benlysta au prezentat ameliorări comparativ cu placebo (Tabelul 5).

Tabelul 5. Rata de răspuns PRINTO/ACR în săptămâna 52

	Proporția de pacienți cu o ameliorare de cel puțin 50 % în oricare dintre cele 2 din cele 5 componente ¹ și nu mai mult de una dintre componentele rămase se înrăutățește cu mai mult de 30 %		Proporția pacienților cu o ameliorare de cel puțin 30 % în 3 din cele 5 componente ¹ și nu mai mult de una dintre componentele rămase cu o înrăutățire mai mare de 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Raspuns, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferență observată vs. Placebo		25,38		25,33
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

1 Cele cinci componente PRINTO/ACR au fost modificarea procentuală în Săptămâna 52 în:

Evaluarea globală a părinților (Parent GA), PGA, scorul SELENA SLEDAI, proteinuria de 24 de ore și scorul domeniului de funcționare fizică al Inventarului pediatric al calității vieții - Scala de bază generică (PedsQL GC).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici în cazul administrării pe cale subcutanată, prezentați mai jos, se bazează pe parametrii populaționali estimați de la 661 de subiecți, reprezentând 554 pacienți cu LES și 107 subiecți sănătoși, pacienți cărora li s-a administrat Benlysta pe cale subcutanată.

Absorbție

Benlysta în stilou injector preumpluteste administrat prin injecție subcutanată.

După administrare subcutanată, biodisponibilitatea belimumab a fost de aproximativ 74%. Expunerea la starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 11 săptămâni de administrare pe cale subcutanată. Concentrațiile serice maxime de belimumab au fost, în general, observate la finalizarea perfuzării sau la scurt timp după aceasta. Concentrația serică maximă (C_{max}) pentru belimumab la starea de echilibru a fost de 108 µg/ml.

Distribuție

Belimumab a fost distribuit în țesuturi, cu un volum de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) de 5 litri.

Metabolizare

Belimumab este o proteină a cărei cale metabolică așteptată este degradarea până la peptide de dimensiuni mici și aminoacizi individuali de către enzime proteolitice larg răspândite. Nu au fost efectuate studii clasice privind metabolizarea.

Eliminare

După administrare pe cale subcutanată, belimumab a avut un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 18,3 zile. Clearance-ul sistemic a fost de 204 ml/zi.

Studiul privind glomerulonefrita lupică

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată la 224 de pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos (Zilele 0, 14, 28 și

apoi la fiecare 28 de zile până la 104 săptămâni). La pacienții cu glomerulonefrită lupică, din cauza activității bolii renale, clearance-ul belimumab a fost inițial mai mare decât cel observat în studiile pentru LES; cu toate acestea, după 24 de săptămâni de tratament și pe parcursul restului studiului, clearance-ul și expunerea la belimumab au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu LES cărora li s-a administrat belimumab 10 mg/kg greutate corporală intravenos.

Pe baza modelării și simulării farmacocinetice populaționale, concentrațiile medii la starea de echilibru în cazul administrării subcutanate de belimumab 200 mg o dată pe săptămână la adulții cu glomerulonefrită lupică se estimează a fi similare celor observate la adulții cu glomerulonefrită lupică cărora li se administrează belimumab 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: Parametrii farmacocinetici ai belimumabului administrat subcutanat se bazează pe o analiză farmacocinetică populațională a 25 de pacienți dintr-un studiu farmacocinetic de fază II la copii și adolescenți cu LES cărora li se administrează belimumab subcutanat și dintr-un studiu de fază II la copii și adolescenți cu LES cărora li se administrează belimumab intravenos. În urma administrării subcutanate a 200 mg belimumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și mai puțin de 18 ani [săptămânal (pentru pacienții cu greutate ≥ 50 kg), la interval de 10 zile (pentru pacienții cu greutate între 30 și < 50 kg) sau la interval de 2 săptămâni (pentru pacienții cu greutate între 15 și < 30 kg)], se estimează că concentrația medie la starea de echilibru a belimumabului este similară cu cea observată la pacienții adulți cu LES cărora li se administrează 200 mg belimumab subcutanat săptămânal, precum și cu cea observată la copii și adolescenți cu LES care primesc belimumab intravenos în doză de 10 mg/kg greutate corporală în zilele 0, 14 și 28 și ulterior la intervale de 4 săptămâni. Se estimează că mediile geometrice simulate ale C_{max} , C_{min} și ASC la starea de echilibru (calculate pentru intervalul de dozare) sunt de 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ and 834 zi $\cdot \mu\text{g/ml}$ pentru copii și adolescenți cu greutate ≥ 50 kg cărora li se administrează belimumab o dată pe săptămână, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ și 1051 $\mu\text{g} \cdot \text{zile/ml}$ pentru copii și adolescenți cu greutate între 30 și < 50 kg cărora li se administrează belimumab la fiecare 10 zile, 79 $\mu\text{g/ml}$ și 1438 $\mu\text{g} \cdot \text{zile/ml}$ pentru copii și adolescenți cu greutate între 15 și < 30 kg cărora li se administrează belimumab la interval de 2 săptămâni.

Vârșnici: Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți vârstnici. Vârsta nu a afectat expunerea la belimumab în analiza farmacocinetică populațională privind administrarea pe cale subcutanată. Cu toate acestea, dat fiind numărul mic de subiecți cu vârsta ≥ 65 ani, un efect al vârstei nu poate fi exclus în totalitate.

Insuficiență renală: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței renale asupra farmacocineticii belimumab. În timpul dezvoltării clinice, Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [CrCl] ≥ 60 și < 90 ml/min), moderată ($\text{CrCl} \geq 30$ și < 60 ml/min) sau severă ($\text{CrCl} \geq 15$ și < 30 ml/min): 121 de pacienți cu insuficiență renală ușoară și 30 de pacienți cu insuficiență renală moderată au fost tratați cu Benlysta administrat pe cale subcutanată; 770 de pacienți cu insuficiență renală ușoară, 261 de pacienți cu insuficiență renală moderată și 14 pacienți cu insuficiență renală severă au fost tratați cu Benlysta administrat pe cale intravenoasă.

Nu a fost observată o reducere semnificativă clinic a clearance-ului ca urmare a insuficienței renale. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței hepatice asupra farmacocineticii belimumab. Moleculele de tip IgG1, ca de exemplu belimumab, sunt catabolizate de enzime proteolitice larg răspândite, a căror prezență nu este limitată la nivelul țesutului hepatic, fiind puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării belimumab.

Greutatea corporală/Indicele de masă corporală (IMC)

Efectele greutății și ale IMC asupra expunerii la belimumab după administrare pe cale subcutanată nu au fost considerate clinic semnificative. Nu a existat un impact semnificativ asupra eficacității și siguranței în funcție de greutate. Prin urmare, nu este recomandată ajustarea dozei la adulți.

Efectele greutății corporale asupra expunerii la belimumab după administrarea subcutanată la copii și adolescenți au fost determinate utilizând un model farmacocinetic populațional. La copii și adolescenți cu greutate corporală mai mică, clearance-ul și volumul de distribuție ale belimumabului sunt mai mici, rezultând o expunere crescută. Pentru a se asigura că expunerile la belimumab rămân în limite acceptabile și sunt constante în intervalul de greutate pediatrică, pacienților cu greutate corporală mai mică li se administrează belimumab mai rar (vezi pct. 4.2).

Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

LES

Pacienții cu LES care trec de la administrarea pe cale intravenoasă a dozei de 10 mg/kg greutate corporală, la interval de 4 săptămâni, la administrarea pe cale subcutanată a dozei de 200 mg, , utilizând un interval de tranziție de 1 până la 4 săptămâni, au avut concentrații serice de belimumab înaintea administrării dozei la prima doză subcutanată apropiate de concentrația minimă la starea de echilibru în cazul eventualei administrări pe cale subcutanată (vezi pct. 4.2).

Pe baza simulărilor privind parametrii farmacocinetici în cadrul populației, concentrațiile medii de belimumab la starea de echilibru în cazul administrării dozei de 200 mg pe cale subcutanată în fiecare săptămână (la pacienții adulți și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și ≥ 50 kg), la interval de 10 zile (la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și între 30 și < 50 kg) sau la interval de 2 săptămâni (la pacienții și adolescenții copii cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și între 15 și < 30 kg) au fost similare celor obținute în cazul administrării dozei de 10 mg/kg greutate corporală pe cale intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

Glomerulonefrită lupică

La una până la 2 săptămâni după terminarea primelor 2 doze administrate intravenos, se estimează că pacienții cu glomerulonefrită lupică care trec de la 10 mg/kg greutate corporală administrat intravenos la 200 mg administrat subcutanat săptămânal, au concentrații plasmatice medii de belimumab similare cu cele ale pacienților cărora li se administrează 10 mg/kg greutate corporală intravenos la fiecare 4 săptămâni, pe baza simulărilor farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La maimuțe, administrarea intravenoasă și subcutanată a determinat reducerea preconizată a numărului de limfocite B periferice și în organele limfoide, fără rezultate toxicologice asociate.

Studiile de reproducere au fost realizate la femele gravide de maimuțe cynomolgus la care s-a administrat belimumab 150 mg/kg greutate corporală în perfuzie intravenoasă (de aproximativ 9 ori expunerea maximă clinică anticipată la om) la fiecare 2 săptămâni pentru o perioadă de până la 21 de săptămâni, tratamentul cu belimumab nefiind asociat cu efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea maternă, toxicitatea legată de dezvoltare sau teratogenitate.

Observațiile legate de tratament au fost limitate la reducerea reversibilă așteptată a limfocitelor B atât la femele, cât și la puii de maimuță, precum și la reducerea reversibilă a IgM la puii de maimuță. Numărul limfocitelor B a revenit la normal după încetarea tratamentului cu belimumab în aproximativ 1 an post-partum la maimuțele adulte și până la vârsta de 3 luni de viață la puii de maimuță; nivelele de IgM la puii de maimuță expuși la belimumab *in utero* au revenit la normal până la vârsta de 6 luni.

Efectele asupra fertilității la masculi sau femele de maimuțe au fost evaluate în studiile privind toxicitatea după doze repetate cu o durată de 6 luni în care belimumab a fost administrat în doze de până la, și inclusiv, 50 mg/kg greutate corporală. Nu au fost observate modificări legate de tratament

la nivelul organelor reproducătoare masculine și feminine ale animalelor mature din punct de vedere sexual. O evaluare neoficială a ciclurilor menstruale la femele nu a demonstrat nicio modificare legată de tratamentul cu belimumab.

Deoarece belimumab este un anticorp monoclonal, nu au fost efectuate studii de genotoxicitate. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate sau studii de fertilitate (la masculi sau femele).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorhidrat de arginină
Histidină
Monoclorhidrat de histidină
Polisorbat 80 (E 433)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Fiecare stilou injector preumplut poate fi păstrat(ă) la temperaturi de până la maximum 25°C timp de cel mult 12 ore. Stiloul preumplut trebuie ferit de lumină, și în cazul în care nu se utilizează în intervalul de 12 ore, se vor arunca.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție în seringă din sticlă de tip I cu ac fix (oțel inoxidabil) în stilou injector (pen) preumplut.

Disponibil în cutii conținând 1 sau 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și ambalaj multiplu conținând 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, cu doză unică (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni detaliate privind administrarea subcutanată a Benlysta în stilou injector preumplut sunt disponibile la sfârșitul prospectului (vezi Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/003 1 Stilou injector (pen) preumplut
EU/1/11/700/004 4 Stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
EU/1/11/700/005 12 (3x4) Stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml în seringă preumplută conține belimumab 200 mg.

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman, produs pe o linie celulară de mamifere (NS0) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare stilou preumplut conține 0,1 mg de polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH de 6 și o osmolalitate de 270 - 320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu, anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard (vezi pct. 5.1).

Benlysta este indicat în asociere cu tratamentele imunosupresoare de fond pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulonefrită lupică activă (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Benlysta trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES. Se recomandă ca prima injecție subcutanată de Benlysta să fie administrată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății într-un mediu în care există dotare suficientă pentru gestionarea reacțiilor de hipersensibilitate, în cazul în care este necesară. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să efectueze instruirea corespunzătoare în ceea ce privește tehnica injectării subcutanate și să aducă la cunoștință semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). Pacientul își poate administra singur injecția sau persoana care îngrijește pacientul îi poate administra acestuia Benlysta după ce profesionistul din domeniul sănătății consideră că acest lucru este posibil.

Doze

LES

Doza recomandată este de 200 mg o dată pe săptămână, administrată pe cale subcutanată. Stabilirea dozei nu se face în funcție de greutate (vezi pct. 5.2). Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată periodic. Întreruperea tratamentului cu Benlysta trebuie luată în considerare dacă nu există nicio îmbunătățire în controlul bolii după 6 luni de tratament.

Glomerulonefrită lupică

La pacienții la care se inițiază tratament cu Benlysta pentru glomerulonefrită lupică activă, schema de tratament recomandată este de o doză de 400 mg (două injecții a 200 mg) o dată pe săptămână pentru 4 doze, apoi 200 mg o dată pe săptămână. La pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere cu Benlysta pentru glomerulonefrită lupică activă, doza recomandată este de 200 mg o dată pe săptămână. Benlysta trebuie să fie administrat în asociere cu corticosteroizi și micofenolat sau ciclofosamidă pentru inițierea tratamentului sau micofenolat sau azatioprină ca tratament de întreținere. Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată periodic.

Doze omise

În cazul în care este omisă o doză, se recomandă administrarea acesteia cât mai curând posibil. După aceea, pacienții pot relua administrarea în ziua obișnuită de administrare sau pot începe un nou program de administrare din ziua în care a fost administrată doza omisă.

Schimbarea zilei în care se administrează doza

În cazul în care pacientul dorește să schimbe ziua în care își administrează doza, se poate administra o nouă doză în noua zi preferată din săptămână. După aceea, pacientul poate să continue noul program de administrare începând din acea zi, chiar dacă intervalul de administrare poate fi temporar mai mic.

Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

LES

În cazul în care un pacient cu LES trece de la administrarea Benlysta pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată, prima injecție subcutanată trebuie administrată după 1 până la 4 săptămâni de la ultima doză administrată intravenos (vezi pct. 5.2).

Glomerulonefrită lupică:

Dacă un pacient cu glomerulonefrită lupică este în curs de trecere de la administrarea intravenoasă de Benlysta la administrarea subcutanată, se recomandă ca prima doză de 200 mg să fie administrată prin injecție subcutanată la 1 până la 2 săptămâni după ultima doză administrată intravenos. Această trecere poate să aibă loc în orice moment după primele 2 doze administrate intravenos (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele obținute la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani sunt limitate (vezi pct. 5.1). Benlysta trebuie utilizat cu grijă la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Belimumab a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală. Pe baza informațiilor disponibile, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Totuși, se recomandă precauție în cazul pacienților cu insuficiență renală severă datorită lipsei datelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost efectuate studii specifice cu Benlysta. Este puțin probabil ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesite ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

LES

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 ani și mai puțin de 18 ani, administrarea subcutanată a Benlysta utilizând seringă preumplută nu a fost evaluată, iar administrarea subcutanată a Benlysta utilizând pen-ul preumplut este recomandată. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare privind modul de administrare a Benlysta utilizând o seringă preumplută.

Siguranța și eficacitatea Benlysta pentru administrare subcutanată la copiii sub < 5 ani sau care cântăresc mai puțin de 15 kg nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Glomerulonefrită lupică

Siguranța și eficacitatea administrării subcutanate a Benlysta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Seringa preumplută trebuie utilizate numai pentru injectare subcutanată. Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Atunci când injectarea se face în aceeași regiune, pacientul trebuie sfătuit să utilizeze un loc diferit pentru administrarea fiecărei injecții; injecțiile nu trebuie niciodată administrate în zonele în care pielea este sensibilă, cu echimoze, înroșită sau întărită. Atunci când se injectează o doză de 400 mg în același loc, se recomandă ca între cele 2 injecții de 200 mg fiecare să fie administrate la cel puțin 5 cm distanță (aproximativ 2 inci).

Instrucțiuni detaliate privind administrarea subcutanată a Benlysta în seringă preumplută sunt disponibile la sfârșitul prospectului (vezi Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat înregistrate cu atenție.

Benlysta nu a fost studiat la următoarele grupuri de pacienți și nu este recomandat în:

- lupus activ sever al sistemului nervos central
- HIV
- antecedente sau prezență de hepatită B sau C
- hipogamaglobulinemie (IgG < 400 mg/dl) sau deficiență de IgA (IgA < 10 mg/dl)
- antecedente de transplant de organ major sau transplant medular/celule de origine umană/celule stem hematopoietice sau transplant renal.

Utilizarea concomitentă cu terapie țintită asupra limfocitului B

Datele disponibile nu susțin administrarea concomitentă de rituximab cu Benlysta la pacienții cu LES (vezi pct. 5.1). Se recomandă precauție dacă Benlysta se administrează concomitent cu altă terapie a cărei țintă este limfocitul B.

Reacții de hipersensibilitate

Administrarea Benlysta pe cale subcutanată sau intravenoasă poate determina reacții de hipersensibilitate care pot fi severe și letale. În cazul apariției unei reacții severe, administrarea Benlysta trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical corespunzător (vezi pct. 4.2). Riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate este cel mai mare la primele două doze administrate; cu toate acestea, riscul trebuie luat în considerare la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu hipersensibilitate semnificativă pot avea un risc mai mare de apariție a acestora. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pacienții trebuie să fie preveniți despre faptul că este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate în ziua administrării sau la câteva zile după administrare și să fie informați despre posibilele semne și simptome, precum și despre posibilitatea de reapariție a acestora. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă apar oricare din aceste simptome. Prospectul trebuie pus la dispoziția pacientului. De asemenea, au fost observate reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat și au inclus simptome ca erupție cutanată tranzitorie, greață, oboseală, mialgie, cefalee și edem facial.

În studiile clinice cu administrare pe cale intravenoasă, reacțiile grave la administrarea perfuziei și cele de hipersensibilitate au inclus reacție anafilactică, bradicardie, hipotensiune arterială, angioedem și dispnee. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Benlysta pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pct. 4.4).

Infecții

Mecanismul de acțiune al belimumab poate crește riscul de dezvoltare a infecțiilor la adulții și copiii cu lupus, incluzând infecții oportuniste, iar copiii mici pot fi expuși unui risc crescut. În studiile clinice controlate, incidența infecțiilor grave a fost similară în cadrul grupurilor de tratament cu Benlysta și placebo; cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8). Vaccinarea antipneumococică trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta. Tratamentul cu Benlysta nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții grave active (inclusiv infecții cronice grave). Medicii trebuie să fie precauți și să evalueze cu atenție dacă se preconizează ca beneficiile să depășească riscurile atunci când iau în considerare utilizarea Benlysta la pacienți cu antecedente de infecții recurente. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții să se adreseze profesionistului din domeniul sănătății în cazul în care dezvoltă simptome de infecție. Pacienții care dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu Benlysta trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată cu precauție în considerare întreruperea tratamentului imunosupresor, incluzând Benlysta, până când infecția este vindecată. Nu se cunoaște riscul utilizării Benlysta la pacienți cu tuberculoză activă sau latentă.

Depresie și risc suicidar

În studiile clinice controlate cu administrare pe cale intravenoasă și subcutanată, tulburările psihice (depresie, ideație și comportament suicidar(ă) inclusiv suicid) au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu Benlysta (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta, medicii trebuie să evalueze riscul de depresie și suicid luând în considerare antecedentele medicale ale pacientului și starea psihică curentă și să continue monitorizarea pacienților pe durata tratamentului. Medicii trebuie să recomande pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc, unde este cazul) să își contacteze furnizorul de servicii de îngrijire medicală dacă prezintă simptome noi sau agravate de tulburare psihică. La pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie să fie luată în considerare încetarea tratamentului.

Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliz epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu administrarea de Benlysta. Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele SJS și TEN și monitorizați atent pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive ale SJS și TEN, tratamentul cu Benlysta trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau TEN în timpul administrării Benlysta, tratamentul cu Benlysta nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost raportată în cazul administrării tratamentului cu Benlysta pentru LES. Medicii trebuie să fie atenți în special la simptomele sugestive de LMP pe care pacienții nu le-ar putea remarca (de exemplu semne sau simptome cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienții trebuie monitorizați pentru oricare dintre aceste semne sau simptome noi sau care se înrăutățesc, și dacă apar astfel de semne/simptome, trebuie luate în considerare consultarea pacientului de către un medic neurolog și măsuri corespunzătoare de diagnosticare a LMP după cum este indicat din punct de vedere clinic. Dacă se suspectează LMP, trebuie suspendată terapia imunosupresoare, inclusiv Benlysta, până când se exclude diagnosticul de LMP. Dacă LMP este confirmată, terapia imunosupresoare, inclusiv Benlysta, trebuie întreruptă.

Imunizare

Vaccinurile vii nu trebuie administrate cu 30 de zile înainte de, sau concomitent cu administrarea Benlysta, datorită faptului că siguranța clinică nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date cu privire la transmiterea secundară a infecției de la persoane cărora li se administrează vaccinuri vii la pacienți cărora li se administrează Benlysta.

Datorită mecanismului său de acțiune, belimumab poate interfera cu răspunsul la imunizări. Cu toate acestea, într-un studiu restrâns de evaluare a răspunsului la un vaccin pneumococic cu 23 de valențe, răspunsurile imune globale la diferite serotipuri au fost similare la pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament imunosupresor standard la momentul vaccinării. Nu există date suficiente pentru a trage concluzii cu privire la răspunsul la alte vaccinuri.

Date limitate sugerează că Benlysta nu afectează semnificativ capacitatea de menținere a unui răspuns imun protector la imunizările realizate înainte de administrarea Benlysta. Într-un substudiu, s-a dovedit că un grup mic de pacienți care au fost vaccinați anterior împotriva tetanosului, infecțiilor pneumococice sau gripei au menținut titruri protectoare după tratamentul cu Benlysta.

Afecțiuni limfoproliferative și maligne

Medicamentele imunomodulatoare, incluzând Benlysta, pot crește riscul de malignitate. Se recomandă precauție atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu Benlysta la pacienți cu antecedente de afecțiuni maligne sau când este luată în considerare continuarea tratamentului la pacienți cu afecțiuni maligne în dezvoltare. Nu au fost studiați pacienți care au avut tumori maligne în ultimii 5 ani, cu excepția celor cu cancer de piele cu celule bazale sau scuamoase sau cu cancer de col uterin, care au fost complet extirpate chirurgical sau tratate în mod corespunzător.

Conținutul de polisorbata 80

Acest medicament conține polisorbata 80 (vezi pct. 2), care poate provoca reacții alergice.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile. Formarea unora dintre enzimele CYP450 este, însă, suprimată de nivelurile crescute ale anumitor citokine în timpul inflamației cronice. Nu se cunoaște dacă belimumab poate fi un modulator indirect al acestor citokine. Nu poate fi exclus riscul de reducere indirectă a activității CYP de către belimumab. La inițierea sau întreruperea tratamentului cu belimumab, trebuie să fie luată în considerare monitorizarea terapeutică în cazul pacienților tratați cu substraturi ale CYP cu indice terapeutic îngust, situație în care doza este ajustată în mod individual (de exemplu, warfarină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după ultimul tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Benlysta la femeile gravide sunt limitate. Pe lângă efectul farmacologic așteptat, și anume reducerea numărului de limfocite B, studiile la maimuțe nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Benlysta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Benlysta se excretă în laptele uman sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. Totuși, belimumab a fost detectat în laptele femelelor de maimuță la care a fost administrat în doză de 150 mg/kg greutate corporală la intervale de 2 săptămâni.

Datorită faptului că anticorpii materni (IgG) se excretă în lapte, este recomandată luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Benlysta, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele belimumab asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în mod specific în studii la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza proprietăților farmacologice ale belimumab, nu se anticipează efecte negative asupra acestor tipuri de activități. Se recomandă ca starea clinică a subiectului și profilul reacțiilor adverse la Benlysta să fie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a desfășura activități care necesită judecată, abilități motorii sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării belimumab la pacienți cu LES a fost evaluată în trei studii clinice cu administrare intravenoasă, controlate cu placebo, în faza de pre-înregistrare și un studiu cu administrare intravenoasă, regional subsecvent, controlat cu placebo, un studiu clinic cu administrare subcutanată, controlat cu placebo și două studii cu administrare intravenoasă, controlat cu placebo, de evaluare

după punerea pe piață; siguranța administrării la pacienții cu glomerulonefrită lupică activă a fost evaluată într-un studiu cu administrare intravenoasă controlat cu placebo.

Datele prezentate în tabelul de mai jos reflectă expunerea la 674 de pacienți cu LES din cele trei studii clinice în faza de pre-înregistrare și 470 de pacienți din studiul subsecvent controlat cu placebo cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (în doză de 10 mg/kg greutate corporală pe parcursul a o oră în zilele 0, 14, 28 și, ulterior, la fiecare 28 de zile până la 52 de săptămâni) și 556 de pacienți cu LES expuși la Benlysta administrat pe cale subcutanată (200 mg, o dată pe săptămână, până la 52 de săptămâni). La câțiva pacienți cu LES, datele de siguranță prezentate includ date obținute după săptămâna 52. Datele reflectă expunerea suplimentară la 224 de pacienți cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (10 mg/kg greutate corporală timp de până la 104 săptămâni). De asemenea, sunt incluse datele obținute din raportările de după punerea pe piață.

La majoritatea pacienților s-a administrat concomitent, de asemenea, unul sau mai multe din următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul LES: corticosteroizi, medicamente imunomodulatoare, antimalarice, antiinflamatoare nesteroidiene.

Reacții adverse au fost raportate la 84% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 87% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cea mai frecvent raportată reacție adversă ($\geq 5\%$ dintre pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta plus tratamentul standard și cu o frecvență cu $\geq 1\%$ mai mare decât placebo) a fost nasofaringită. Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse a fost de 7% atât pentru pacienții tratați cu Benlysta și de 8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($> 5\%$ dintre pacienții cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat Benlysta asociat tratamentului standard) au fost infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar și herpes zoster. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Reacții adverse cutanate severe: Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta (vezi pct. 4.4).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt listate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca:

Foarte frecvente $\geq 1/10$
Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Cu frecvență necunoscută: nu pot fi estimate din datele disponibile

În cadrul fiecărui grup privind frecvența, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența menționată este cea mai mare frecvență observată în cazul fiecărei formulări.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări ¹	Foarte frecvente	Infecții bacteriene, de exemplu bronșită, infecție a tractului urinar
	Frecvente	Gastroenterită virală, faringită, nasofaringită, infecție virală a căilor respiratorii superioare

Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate ²
	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică
	Rare	Reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Comportament suicidal, ideea de suicid
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare ³ , urticarie, erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Angioedem
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții datorate administrării injectabile sau în perfuzie ² , febră

¹ A se vedea „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4 „Infecții” pentru informații suplimentare.

² „Reacțiile de hipersensibilitate” se referă la un grup de termeni, incluzând anafilaxia, și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ hipotensiune arterială, angioedem, urticarie sau altă erupție cutanată tranzitorie, prurit și dispnee. „Reacțiile sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie” se referă la un grup de termeni și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ bradicardie, mialgie, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, febră, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, amețeală și artralgie. Din cauza suprapunerii semnelor și simptomelor, nu este posibilă diferențierea în toate cazurile între reacțiile de hipersensibilitate și reacțiile sistemice datorate administrării în perfuzie sau injectabile.

³ Se aplică numai în cazul formulării pentru administrare subcutanată.

Descrierea anumitor reacții adverse

Datele prezentate mai jos sunt date cumulate provenite din cele trei studii clinice cu administrare intravenoasă în faza de pre-înregistrare (doză de 10 mg/kg greutate corporală administrată numai intravenos) și din studiul cu administrare subcutanată. Datele privind „Infecțiile” și „Tulburările psihice” le includ și pe cele provenite din studiul realizat după punerea pe piață.

Reacții sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacții de hipersensibilitate: În general, reacțiile datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacțiile de hipersensibilitate au fost observate în ziua administrării, însă reacții acute de hipersensibilitate pot, de asemenea, să apară la câteva zile după administrarea dozei. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu reacții de hipersensibilitate semnificative pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Incidența reacțiilor datorate administrării în perfuzie și a reacțiilor de hipersensibilitate după administrarea pe cale intravenoasă care apar în decurs de 3 zile de la administrarea unei perfuzii a fost de 12% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 10% în grupul la care s-a administrat placebo, dintre care 1,2% și, respectiv, 0,3% au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului.

Incidența reacțiilor sistemice postinjecție și a reacțiilor de hipersensibilitate care apar în decurs de 3 zile de la administrarea pe cale subcutanată a fost de 7% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 9% în grupul la care s-a administrat placebo. Reacțiile de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea Benlysta pe cale subcutanată și care au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului au fost raportate la 0,2% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la niciun pacient cărui i s-a administrat placebo.

Infecții: Incidența globală a infecțiilor în studiile pentru LES pre-înregistrare, cu administrare intravenoasă și subcutanată a fost de 63% în ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo. Infecțiile care au apărut la cel puțin 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, fiind cu cel puțin 1% mai frecvente decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost infecție virală a căilor respiratorii superioare, bronșită și infecție bacteriană a tractului urinar. Infecții grave au apărut la 5% dintre pacienții din ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo; infecțiile oportuniste grave reprezentând 0,4% și, respectiv, 0% dintre acestea. Infecții care au condus la întreruperea tratamentului au apărut la 0,7% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la 1,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Unele infecții au fost severe sau letale.

Pentru informații privind infecțiile observate la pacienții copii și adolescenți cu LES, vedeți pct. Copii și adolescenți de mai jos,

În studiul privitor la glomerulonefrita lupică, pacienților li s-a administrat un tratament standard de fond (vezi pct. 5.1), iar incidența globală a infecțiilor a fost de 82% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu 76% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut la 13,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile letale au apărut la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Într-un studiu pentru LES privind siguranța, randomizat, dublu-orb, cu durată de 52 săptămâni, realizat după punerea pe piață (BEL115467), care a evaluat mortalitatea și evenimentele adverse specifice la adulți, infecțiile grave au apărut la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta (10 mg/kg greutate corporală intravenos) comparativ cu 4,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut la 0,45% (9/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta comparativ cu 0,15% (3/2001) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, în timp ce incidența mortalității de orice cauză a fost de 0,50% (10/2002) comparativ cu 0,40% (8/2001). Cele mai multe infecții letale au fost observate în primele 20 de săptămâni de tratament cu Benlysta.

Tulburări psihice: În studiile clinice pentru LES cu administrare intravenoasă aflate în faza de pre-înregistrare, evenimentele psihice grave au fost raportate la 1,2% (8/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg greutate corporală și la 0,4% (3/675) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cazuri de depresie gravă au fost raportate la 0,6% (4/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg greutate corporală și la 0,3% (2/675) dintre cei la care s-a administrat placebo. Au existat două cazuri de suicid la pacienții tratați cu Benlysta (inclusiv unul din cei care la care s-a administrat Benlysta 1 mg/kg greutate corporală).

În cadrul unui studiu pentru LES de evaluare după punerea pe piață, au fost raportate evenimente psihice grave la 1,0% (20/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 0,3% (6/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Evenimente grave de depresie au fost raportate la 0,3% (7/2002) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la mai puțin de 0,1% (1/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Incidența totală a evenimentelor grave de ideeție sau comportament suicidal(ă) sau autovătămare fără intenție de suicid a fost de 0,7% (15/2002) la pacienții tratați cu Benlysta și de

0,2% (5/2001) în grupul cu placebo. Nu a fost raportat niciun caz de sinucidere în niciunul dintre grupuri.

Studiile pentru LES cu administrare intravenoasă de mai sus, nu au exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice.

În studiul clinic pentru LES cu administrare subcutanată, care a exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice, au fost raportate evenimente psihice grave la 0,2% (1/556) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la niciunul dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Nu au fost raportate evenimente grave asociate cu depresia sau cazuri de suicid în niciunul dintre grupuri.

Leucopenie: Incidența leucopeniei raportată la pacienții cu LES ca un eveniment advers a fost de 3% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 2% în grupul la care s-a administrat placebo.

Reacții la nivelul locului de injectare: În studiul clinic cu administrare pe cale subcutanată pentru LES, frecvența reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost de 6,1% (34/556) și de 2,5% (7/280) pentru pacienții la care s-a administrat Benlysta și, respectiv, placebo. Aceste reacții la nivelul locului de injectare (cel mai frecvent durere, eritem, hematom, prurit și indurare) au fost ușoare până la moderate în ceea ce privește severitatea. Majoritatea nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți se bazează pe un studiu cu administrare subcutanată și un studiu cu administrare intravenoasă.

Într-un studiu deschis cu durata de 52 de săptămâni în care la 25 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu LES li s-a administrat Benlysta subcutanat la o expunere comparabilă cu cea a adulților (200 mg la un interval de dozare stabilit în funcție de greutatea corporală, pe fondul tratamentelor concomitente), profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat Benlysta subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru belimumab.

Într-un studiu controlat cu placebo de 52 de săptămâni în care la 53 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu LES li s-a administrat Benlysta (10 mg/kg greutate corporală intravenos în zilele 0, 14, 28 și apoi la interval de 28 de zile, pe fondul tratamentelor concomitente), nu au fost observate noi semnale de siguranță la populația pediatrică cu vârsta de 12 ani și peste (n = 43). Datele de siguranță la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani (n = 10) sunt limitate.

Infecții

Grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani: au fost raportate infecții la 8 din 10 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și 3 din 3 pacienți cărora li s-au administrat placebo, iar infecții grave au fost raportate la 1 din 10 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și 2 din 3 pacienți cărora li s-au administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani: au fost raportate infecții la 22 din 43 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și 25 din 37 pacienți cărora li s-au administrat placebo, iar infecții grave au fost raportate la 3 din 43 pacienți cărora li s-au administrat Benlysta intravenos și 3 din 37 pacienți cărora li s-au administrat placebo. În faza de extensie deschisă a studiului, a existat o infecție fatală la un pacient caruia i s-a administrat Benlysta intravenos.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind supradozajul cu Benlysta este limitată. Reacțiile adverse raportate în asociere cu cazuri de supradozaj au fost aceleași cu cele așteptate în urma administrării belimumab.

La subiecți umani, au fost administrate prin perfuzie intravenoasă două doze de până la 20 mg/kg greutate corporală, la interval de 21 zile, fără a se observa creșterea incidenței sau severității reacțiilor adverse comparativ cu dozele de 1, 4 sau 10 mg/kg greutate corporală.

În cazul unei supradoze accidentale, pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție și să li se administreze tratament de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, anticorpi monoclonali, cod ATC: L04AG04

Mecanism de acțiune

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman cu specificitate pentru proteina umană solubilă stimulatoră a limfocitului B uman (BLyS – B Lymphocyte Stimulator, cunoscută și ca BAFF și TNFSF13B). Belimumab blochează legarea BLyS solubilă, care este un factor de supraviețuire al limfocitelor B, la receptorii săi de pe limfocitele B. Belimumab nu se leagă direct de limfocitele B, ci prin legarea de BLyS, belimumab inhibă supraviețuirea limfocitelor B, incluzând limfocite B autoreactive, și limitează diferențierea limfocitelor B în plasmocite producătoare de imunoglobuline.

Valorile BLyS sunt crescute la pacienții cu LES și alte boli autoimune. Există o legătură între valorile de BLyS și activitatea bolii LES. Contribuția relativă a valorilor BLyS la fiziopatologia LES nu este pe deplin înțeleasă.

Efecte farmacodinamice

Valorile mediane ale IgG la săptămâna 52 au fost reduse cu 11% la pacienții cu LES cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu o creștere de 0,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții cu anticorpi anti-ADNdc la momentul includerii în studiu, valorile medii pentru anticorpii anti-ADNdc la săptămâna 52 au fost reduse cu 56% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu 41% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cu anticorpi anti-ADNdc la momentul includerii în studiu, la 18% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta testele pentru anticorpii anti-ADNdc au devenit negative comparativ cu 15% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, până la săptămâna 52,

La pacienții cu LES cu valori scăzute ale complementului seric, a fost observată normalizarea C3 și C4 până la săptămâna 52 la 42% și la 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și, respectiv, la 21% și 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Benlysta a redus semnificativ valorile limfocitelor B totale, de tranziție, naive și din LES, precum și ale plasmocitelor la săptămâna 52. Reducerile valorilor limfocitelor B naive și de tranziție, precum și a subsetului de limfocite B din LES au fost observate încă din săptămâna 8. Valorile limfocitelor de memorie au crescut inițial și au scăzut lent comparativ cu valorile inițiale până în săptămâna 52.

Răspunsul limfocitelor B și al IgG la tratamentul pe termen lung cu Benlysta administrat intravenos a fost evaluat într-un studiu de extensie fără comparator pentru LES. După 7 ani și jumătate de tratament (inclusiv studiul inițial cu durata de 72 de săptămâni), a fost observată o scădere substanțială și susținută în diferite subseturi ale limfocitelor B, conducând la o reducere a valorilor mediane de 87% ale limfocitelor B naive, 67% în cazul limfocitelor B de memorie, 99% în cazul limfocitelor B activate și o reducere a valorii mediane a plasmocitelor de 92%, după mai mult de 7 ani de tratament. După

aproximativ 7 ani, a fost observată o reducere de 28% a valorii mediane a concentrației de IgG, cu 1,6% dintre subiecți la care s-a înregistrat o scădere a concentrației de IgG sub 400 mg/dl. În decursul studiului, incidența evenimentelor adverse raportate a rămas, în general, stabilă sau a scăzut.

La pacienții cu glomerulonefrită lupică activă, după tratamentul cu Benlysta (10 mg/kg greutate corporală administrat intravenos) sau cu placebo, a existat o creștere a valorilor serice ale IgG care a fost asociată cu scăderea proteinuriei. În raport cu placebo, au fost observate creșteri mai mici ale valorilor serice ale IgG în grupul tratat cu Benlysta, așa cum era de așteptat fiind cunoscut mecanismul de acțiune al belimumabului. În săptămâna 104, creșterea procentuală mediană față de valoarea inițială a IgG a fost de 17% pentru Benlysta și de 37% pentru placebo. Reducerile autoanticorpilor, creșterile complementului și reducerile celulelor B totale circulante și ale subseturilor de celule B observate au fost în concordanță cu studiile privind LES.

Într-un studiu cu administrare intravenoasă la pacienții copii și adolescenți cu LES (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) și într-un studiu cu administrare subcutanată la pacienții copii și adolescenți cu LES (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), răspunsul farmacodinamic a fost în concordanță cu datele pentru adulți.

Imunogenitate

În studiul cu administrare subcutanată în care au fost testate probele de ser de la mai mult de 550 pacienți adulți cu LES, nu au fost detectați anticorpi anti-belimumab pe durata sau după tratamentul cu belimumab 200 mg administrat subcutanat. În studiul pentru glomerulonefrită lupică în care la 224 de pacienți adulți s-a administrat Benlysta 10 mg/kg intravenos, nu au fost detectați anticorpi anti belimumab.

Într-un studiu cu administrare intravenoasă la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (n = 53) cu LES și într-un studiu cu administrare subcutanată la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani (n = 25) cu LES, niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat anticorpi anti-belimumab.

Eficacitate și siguranță clinică

LES

Injectare subcutanată

Eficacitatea Benlysta administrat subcutanat a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 52 săptămâni, de fază 3 (HGS1006-C1115; BEL112341) efectuat la 836 de pacienți adulți cu un diagnostic clinic de LES conform criteriilor de clasificare ale American College of Rheumatology. Pacienții eligibili aveau boală LES activă, definită cu un scor SELENA-SLEDAI ≥ 8 și cu rezultate pozitive ale testelor pentru anticorpi anti-nucleari (ANA - *anti-nuclear antibody* - sau anti-ADNdc) (titrul ANA $\geq 1:80$ și/sau anti-ADNdc pozitivi [≥ 30 unități/ml]) la momentul includerii. Pacienții aveau un regim terapeutic stabil pentru LES (tratament standard), constând din oricare dintre următoarele (medicație unică sau în asociere): corticosteroizi, antimalarice, AINS sau alte imunosupresoare. Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau lupus activ sever al sistemului nervos central sau glomerulonefrită lupică activă severă.

Acest studiu a fost efectuat în SUA, America de Sud, Europa și Asia. Vârsta media a pacienților a fost de 37 ani (interval: 18 până la 77 ani), iar majoritatea (91%) au fost de sex feminin. Tratamentul de fond a inclus corticosteroizi (86%; 60% cu doze de echivalent de prednison $> 7,5$ mg/zi), imunosupresoare (46%) și antimalarice (69%). Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra belimumab 200 mg sau placebo pe cale subcutanată, o dată pe săptămână, timp de 52 de săptămâni.

La momentul includerii în studiu, 62,2% dintre pacienți aveau un grad înalt de activitate a bolii (scor SELENA SLEDAI ≥ 10), 88% dintre pacienți prezentau afectare cutaneo-mucoasă, 78% prezentau afectare musculo-scheletală, 8% prezentau afectare hematologică, 12% prezentau afectare renală și 8% prezentau afectare vasculară de organ.

Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus (SLE Responder Index (SRI) = Indice de răspuns al LES) care a definit răspunsul prin îndeplinirea fiecăruia din următoarele criterii la săptămâna 52 comparativ cu momentul includerii în studiu:

- reducerea scorului SELENA-SLEDAI cu ≥ 4 puncte, și
- niciun scor nou British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A sau două scoruri noi BILAG B, și
- fără înrăutățire (creștere $< 0,30$ puncte) a scorului Physician's Global Assessment (PGA).

Indicele de răspuns al LES măsoară îmbunătățirea activității bolii LES, neînsoțită de agravare la nivelul oricăror sisteme și organe sau a stării generale a pacientului.

Tabel 1. Rata de răspuns la Săptămâna 52

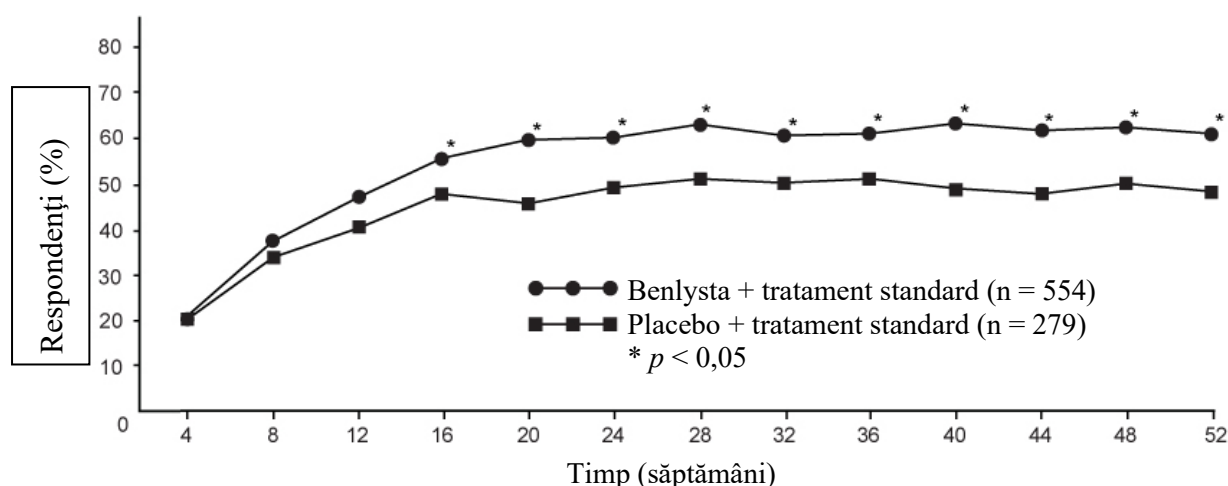
Răspuns¹	Placebo² (n = 279)	Benlysta² 200 mg săptămânal (n = 554)
Indicele de răspuns al LES	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
Diferența observată vs placebo		12,98%
Risc relativ estimat (odds ratio) (ÎI 95%) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componente ale indicelui de răspuns al LES		
Procentul de pacienți cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
Procentul de pacienți fără agravare conform indicelui BILAG	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
Procentul de pacienți fără agravare conform PGA	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

¹Analizele au exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial pentru oricare dintre componente (1 pentru placebo; 2 pentru Benlysta).

²Tuturor pacienților li s-a administrat terapie standard

Diferențele între grupurile de tratament au fost evidente până în săptămâna 16 și s-au menținut până în săptămâna 52 (Figura 1).

Figura 1. Proportia de respondenți SRI în funcție de vizită



Puseurile de activitate ale LES au fost definite prin Indicele modificat SELENA SLEDAI pentru puseuri LES (*modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index*). Riscul apariției primului puseu a fost redus cu 22% pe parcursul a 52 de săptămâni de observație în grupul tratat cu Benlysta comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (rata de risc = 0,78; $p = 0,0061$). Durata mediană până la primul puseu în rândul pacienților cu un puseu a fost prelungită la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (190 zile vs. 141 zile). Puseuri severe au fost observate la 10,6% dintre pacienții din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 18,2% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observație (diferența observată în funcție de = -7,6%). Riscul de pusee severe a fost redus cu 49% pe parcursul a 52 de săptămâni de observație în grupul tratat cu Benlysta comparativ cu placebo (rata de risc = 0,51; $p = 0,0004$). Durata mediană până la primul puseu acut în rândul pacienților cu un puseu acut a fost întârziată la pacienții tratați cu Benlysta comparativ cu placebo (171 zile vs. 118 zile).

Procentul de pacienți tratați cu o doză mai mare de 7,5 mg/zi prednison (sau echivalent) la momentul includerii în studiu, a căror doză medie de corticosteroid a fost redusă cu cel puțin 25% față de momentul includerii în studiu până la o doză echivalentă cu $\leq 7,5$ mg/zi pe parcursul săptămânilor 40 până la 52, a fost de 18,2% în grupul de tratament tratat cu Benlysta și de 11,9% în grupul la care s-a administrat placebo ($p = 0,0732$).

Benlysta a demonstrat îmbunătățire în ceea ce privește fatigabilitatea comparativ cu placebo, măsurată cu ajutorul scalei FACIT-Scala oboselii (FACIT-*Fatigue Scale*). Modificarea medie ajustată a scorului la săptămâna 52 față de momentul includerii în studiu este semnificativ mai mare pentru Benlysta comparativ cu placebo (4,4 vs. 2,7; $p = 0,0130$).

Analiza de subgrup privind criteriul final principal de evaluare a demonstrat că cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienții cu grad mai mare de activitate a bolii la momentul includerii în studiu, incluzând pacienți cu scoruri SELENA SLEDAI ≥ 10 sau pacienți care necesitau tratament cu corticosteroizi pentru controlul bolii sau pacienți cu valori scăzute ale complementului seric.

Un grup suplimentar, identificat anterior ca grup activ serologic, acei pacienți cu valori scăzute ale complementului și anticorpi anti-ADNdc pozitivi la momentul includerii în studiu, a demonstrat, de asemenea, un răspuns relativ mai mare, vezi Tabelul 2 pentru rezultatele privind acest exemplu de grup cu activitate mai mare a bolii.

Tabel 2. Pacienți cu valori scăzute ale complementului seric și anticorpi anti-ADNdc pozitivi la includerea în studiu

Subgrup	Anti-ADNdc pozitivi ȘI valori scăzute ale complementului seric
---------	--

	Placebo	Benlysta 200 mg săptămânal
	(n = 108)	(n = 246)
SRI – rata de răspuns la Săptămâna 52 ¹ (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		17,41
Puseuri severe de boală de-a lungul a 52 de săptămâni	(n = 108)	(n = 248)
Pacienți care au avut un puseu sever (%)	31,5	14,1
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		17,4
Intervalul de timp până la un puseu sever [Rata de risc (ÎI 95%)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Reducerea dozei de prednison cu $\geq 25\%$ față de momentul includerii în studiu până la $\leq 7,5$ mg/zi între săptămâna 24 și săptămâna 52 ^{2*} (%)	(n = 70)	(n = 164)
	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		9,3
Îmbunătățirea scorului FACIT-Scala oboselii față de momentul includerii în studiu la Săptămâna 52 (media)	(n = 108)	(n = 248)
	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Diferența observată tratament vs. placebo (diferența mediană)		2,1

¹ Analiza ratei de răspuns SRI în Săptămâna 52 a exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial (2 pentru Benlysta).

^{2*} Dintre pacienții cu doză de prednison > 7,5 mg/zi la momentul includerii

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 104 săptămâni, incluzând 292 pacienți (BLISS-BELIEVE) au fost studiate eficacitatea și siguranța Benlysta în asociere cu un singur ciclu de rituximab. Obiectivul principal a fost proporția subiecților cu o stare de control al bolii definită ca un scor SLEDAI-2K ≤ 2 , obținută fără imunosupresoare și cu corticosteroizi la o doză echivalentă de prednison de ≤ 5 mg/zi în Săptămâna 52. Acest lucru a fost atins în 19,4 % (n = 28/144) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab și la 16,7 % (n = 12/72) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu placebo (risc relativ estimat 1,27; 95 % ÎI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). O frecvență mai mare a evenimentelor adverse (91,7 % față de 87,5 %), evenimentelor adverse grave (22,2 % față de 13,9 %) și infecțiilor grave (9,0 % față de 2,8 %) au fost observate la pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab, comparativ cu la Benlysta în asociere cu placebo.

Glomerulonefrită lupică

Injectare subcutanată

Eficacitatea și siguranța Benlysta 200 mg administrat subcutanat pacienților cu glomerulonefrită lupică activă se bazează pe datele obținute în urma administrării Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos și pe modelarea și simularea farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

În studiul cu administrare subcutanată privind LES, descris mai sus, pacienții care au avut

glomerulonefrită lupică activă severă au fost excluși; cu toate acestea, 12% dintre pacienți au avut afectare renală la momentul inițial (pe baza evaluării SELINA SLEDAI). A fost efectuat următorul studiu privind glomerulonefrită lupică activă.

Perfuzie intravenoasă

Eficacitatea și siguranța Benlysta 10 mg/kg greutate corporală administrat intravenos timp de 1 oră în zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat (1:1), cu durată de 104 săptămâni, dublu orb, controlat cu placebo (BEL114054) efectuat la 448 pacienți cu glomerulonefrită lupică activă. Pacienții au avut un diagnostic clinic de LES în conformitate cu criteriile de clasificare ACR, glomerulonefrită lupică clasa III, IV, și/sau V dovedită prin biopsie și au avut boală renală activă la momentul screening-ului, necesitând tratament standard. Tratamentul standard a inclus corticosteroizi, 0 până la 3 administrări intravenoase de metilprednisolon (500-1000 mg per administrare), urmat de prednison administrat pe cale orală 0,5-1 mg/kg și zi cu o doză zilnică totală ≤ 60 mg/zi și redusă la ≤ 10 mg/zi până la săptămâna 24, cu:

- micofenolat mofetil 1-3 g/zi administrat oral sau micofenolat de sodiu 720-2160 mg/zi administrat oral pentru inducție și întreținere, sau
- ciclofosamidă 500 mg administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru 6 perfuzii pentru inducție urmată de azatioprină administrată oral la o doză țintă de 2 mg/kg și zi pentru întreținere.

Acest studiu a fost realizat în Asia, America de Nord, America de Sud și Europa. Vârsta mediană a pacienților a fost de 31 de ani (interval: 18 până la 77 ani); majoritatea (88%) au fost de sex feminin.

Criteriul final principal de eficacitate a fost Răspunsul Renal Principal de Eficacitate (RRPE) în săptămâna 104 definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: raportul proteinurie:creatinurie (RPCu) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) și rata estimată de filtrare glomerulară (eRFG) ≥ 60 ml/min/1,73m² sau nicio scădere a eRFG de $> 20\%$ din valoarea înainte de acutizare.

Principalele criterii finale secundare au inclus:

- Răspuns renal complet (RRC) definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: RPCu < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) și eRFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² sau nicio scădere a eRFG de $> 10\%$ față de valoarea pre acutizare.
- RRPE în săptămâna 52.
- Timpul până la un eveniment renal sau deces (eveniment renal definit ca primul eveniment de boală renală în stadiu terminal, dublarea creatinemiei, agravarea renală [definită ca proteinurie crescută și/sau afectare a funcției renale] sau utilizarea medicației interzise pentru boala renală).

Pentru criteriile finale RRPE și RRC, tratamentul cu steroizi a trebuit redus la ≤ 10 mg/zi din săptămâna 24 pentru a fi considerat un respondent. Pentru aceste criterii finale, pacienții care au întrerupt tratamentul mai devreme, care au primit medicamente interzise sau care s-au retras din studiu mai devreme au fost considerați non-respondenți.

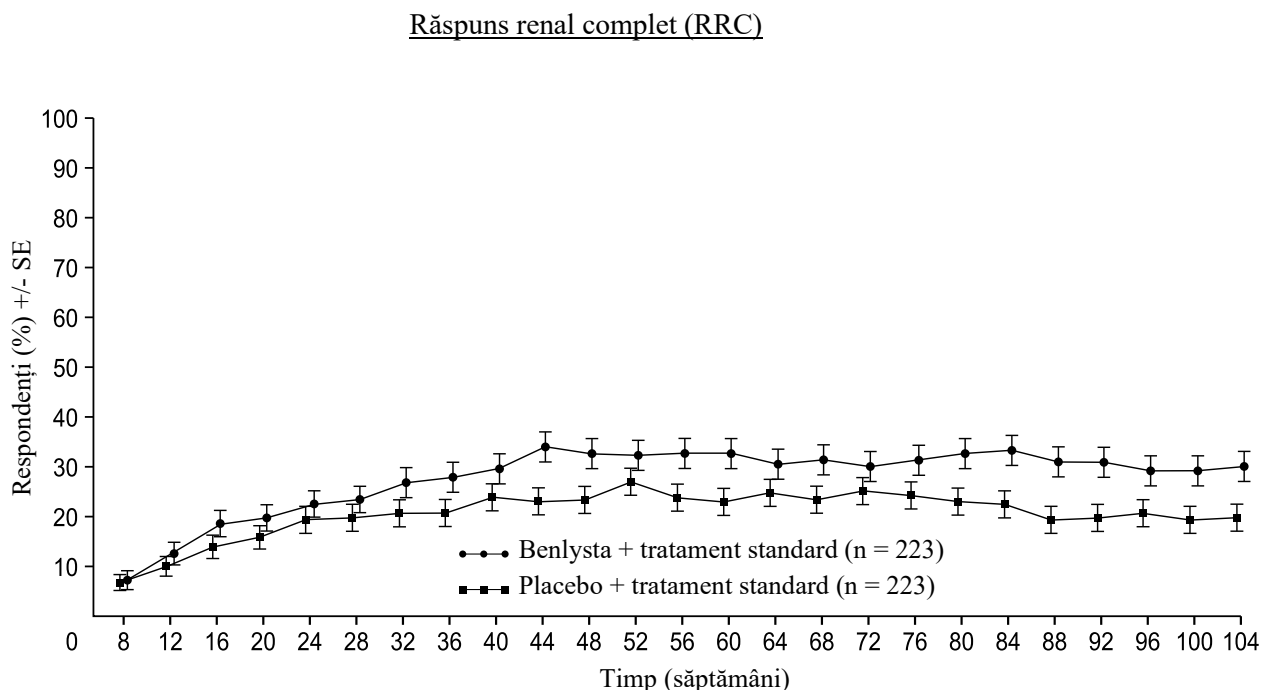
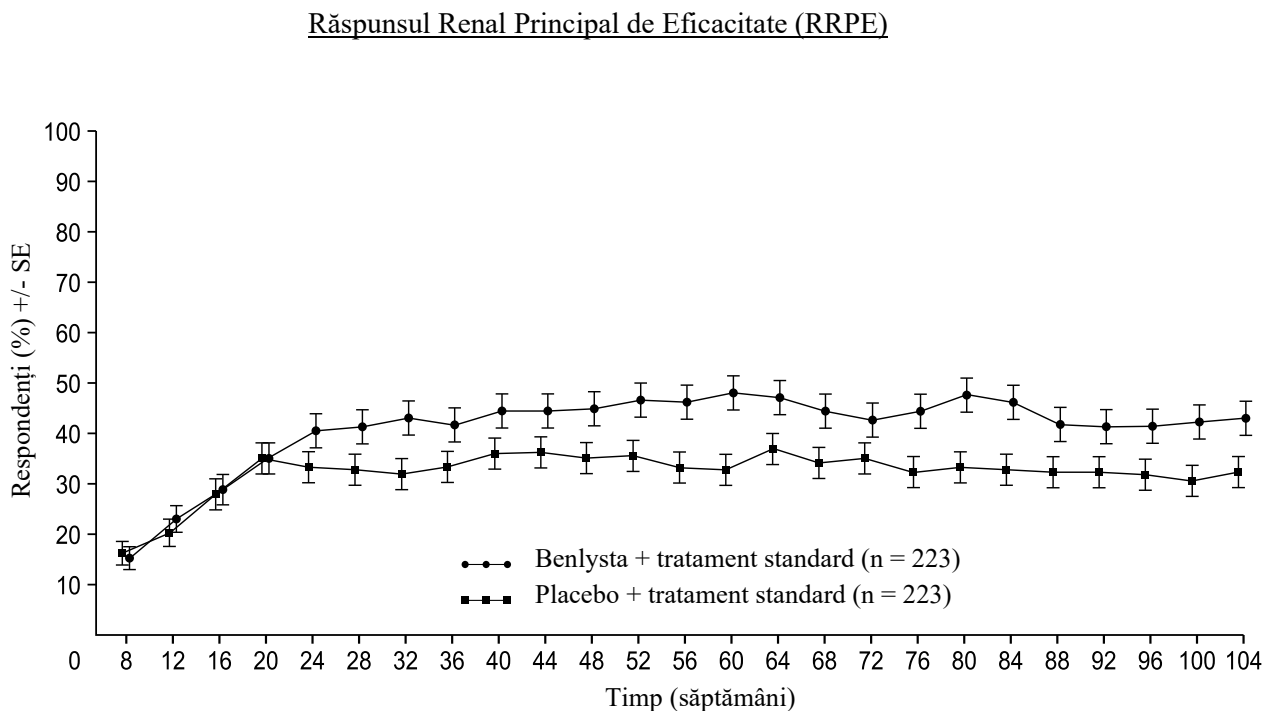
Procentul de pacienți care au obținut RRPE în săptămâna 104 a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu placebo. Criteriile finale secundare majore au arătat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă cu Benlysta comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabel 3. Rezultatele privind eficacitatea la pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică

Criteriul final privind eficacitatea	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferență observată comparativ cu placebo	Risc relativ estimat /Indice de risc comparativ cu placebo (Î 95%)	Valoarea p
RRPE în săptămâna 104¹ Respondenți	32,3%	43,0%	10,8%	IP 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componente ale RRPE					
Raport proteinurie:creatinurie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	IP 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m ² sau nicio scădere a eRFG de > 20% din valoarea înainte de acutizare	50,2%	57,4%	7,2%	IP 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Fără eșec la tratament ³	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC în săptămâna 104¹ Respondenți	19,7%	30,0%	10,3%	IP 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componente ale RRC					
Raport proteinurie:creatinurie < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	IP 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eRFG ≥ 90 ml/min/1,73 m ² sau nicio scădere a eRFG de > 10% din valoarea înainte de acutizare	39,9%	46,6%	6,7%	IP 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Fără eșec la tratament ³	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRPE în săptămâna 52¹ Respondenți	35,4%	46,6%	11,2%	IP 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Timpul până la un eveniment renal sau deces¹ Procentul de pacienți cu eveniment ²	28,3%	15,7%	-		
Timpul până la eveniment [Indice de risc (Î 95)]			-	IR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ RRPE în săptămâna 104 a fost analiza primară privind eficacitatea; RRC în săptămâna 104, RRPE în săptămâna 52 și timpul până la eveniment renal sau deces au fost incluse în ierarhia de testare pre-specificată. ² Atunci când au fost excluse decesele din analiză (1 pentru Benlysta; 2 pentru placebo), procentul pacienților cu un eveniment renal a fost de 15,2% pentru Benlysta comparativ cu 27,4% pentru placebo (IR = 0,51; Î 95%: 0,34; 0,78). ³ Eșecul la tratament: Pacienți care au utilizat medicație interzisă de protocol.					

Un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRPE începând cu săptămâna 24 comparativ cu placebo, iar această diferență de tratament a fost menținută până în săptămâna 104. Începând cu săptămâna 12, un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRC comparativ cu placebo, iar diferența numerică a fost menținută până în săptămâna 104 (Figura 2).

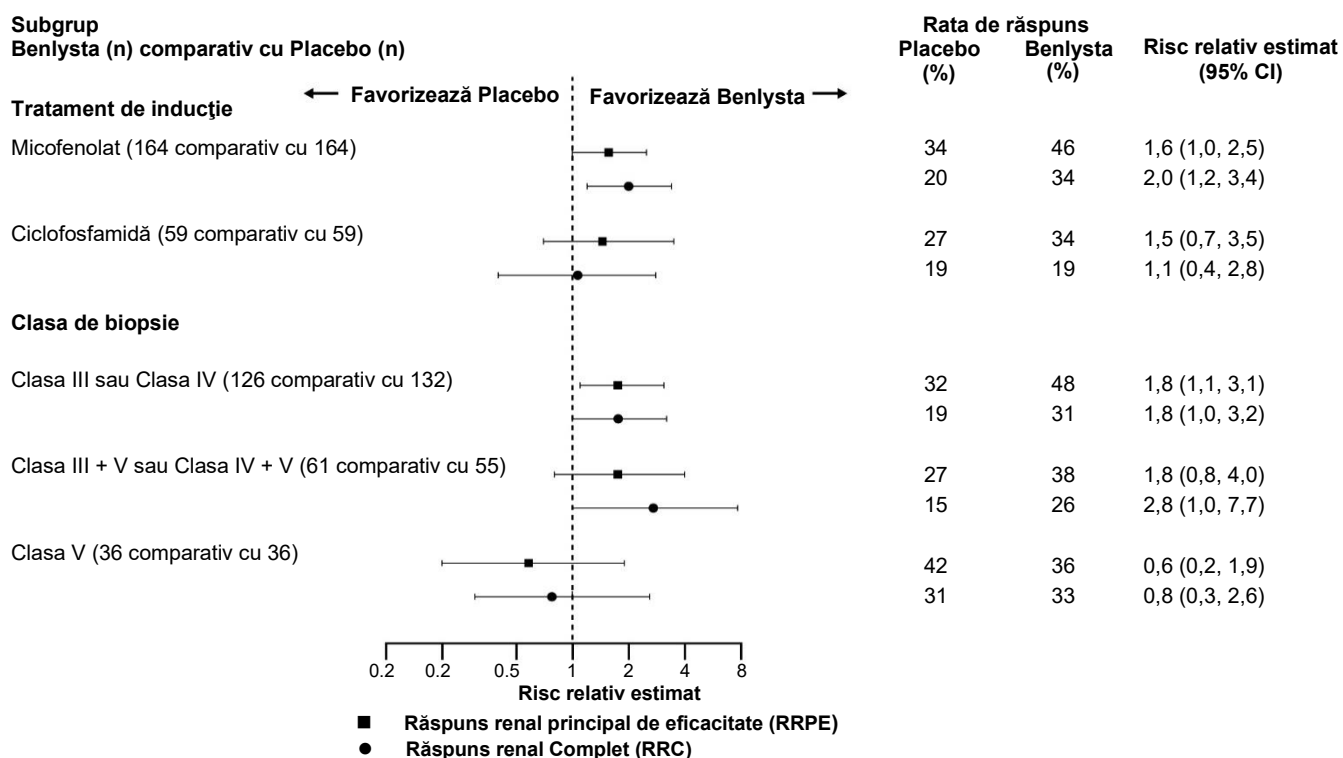
Figura 2. Ratele de răspuns la adulți cu glomerulonefrită lupică în funcție de vizită



În analizele descriptive ale subgrupurilor, criteriile finale cheie privind eficacitatea (RRPE și RRC) au fost examinate prin intermediul regimului de inducție (micofenolat sau ciclofosamidă) și al clasei de

biopsie (clasa III sau IV, clasa III + V sau clasa IV + V sau clasa V) (figura 3).

Figura 3. Risc relativ estimat al RRPE și RRC în săptămâna 104 de-a lungul subgrupurilor



Vârstă și rasă

Vârstă

Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța la pacienții cu LES cu vârsta ≥ 65 ani cărora li s-a administrat Benlysta intravenos sau subcutanat comparativ cu populația generală în studiile controlate cu placebo; cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (62 pacienți pentru eficacitate și 219 pentru siguranță) nu este suficient pentru a determina dacă aceștia răspund diferit comparativ cu pacienții mai tineri.

În studiile clinice controlate cu placebo, efectuate cu Benlysta pentru administrare subcutanată, au fost înrolați prea puțini pacienți ce aparțin rasei negre, pentru a putea trage concluzii semnificative cu privire la efectul rasei asupra rezultatelor clinice.

Rasă neagră

A fost studiată siguranța și eficacitatea administrării Benlysta pe cale intravenoasă la pacienții ce aparțin rasei negre. Datele disponibile la momentul actual sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Benlysta 120 mg și 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Copii și adolescenți

Injectie subcutanată

Siguranța și eficacitatea Benlysta administrat subcutanat pacienților copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și < 18 ani cu LES activ este susținută de un model farmacocinetic populațional și de o simulare care integrează datele unui studiu farmacocinetic deschis efectuat la 25 de copii și adolescenți cu LES activ cărora li s-a administrat Benlysta subcutanat (200908) și de un studiu efectuat la copii și

adolescenți cu LES activ cărora li s-a administrat Benlysta intravenos (PLUTO) descris mai jos (vezi pct. 5.2).

Perfuzie intravenoasă

Siguranța și eficacitatea Benlysta au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 52 de săptămâni (PLUTO) la 93 de copii și adolescenți cu diagnostic clinic de LES conform criteriilor de clasificare ACR. Pacienții aveau boală activă de LES, definită ca un scor SELENA-SLEDAI ≥ 6 și autoanticorpi pozitivi la screening, așa cum este descris în studiile la adulți. Pacienții au urmat un regim de tratament stabil pentru LES (standard de îngrijire) și au avut criterii de includere similare cu cele din studiile pentru adulți. Au fost excluși din studiu pacienții care prezentau nefrită lupică activă severă, lupus activ sever cu afectare a SNC, imunodeficiență primară, deficit de IgA sau infecții acute sau cronice care necesitau tratament. Studiul a fost efectuat în SUA, America de Sud, Europa și Asia. Vârsta mediană a pacienților a fost de 15 ani (între 6 și 17 ani). În grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani ($n = 13$), scorul SELENA-SLEDAI a variat de la 4 la 13, iar în grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani ($n = 79$), scorul SELENA-SLEDAI a variat de la 4 la 20. Majoritatea (94,6 %) pacienților au fost de sex feminin. Studiul nu a fost dezvoltat pentru nicio comparație statistică și toate datele sunt descriptive.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost indicele de răspuns la LES (IRS) în săptămâna 52, așa cum este descris în studiile cu administrare intravenoasă la adulți. A existat o proporție mai mare de copii și adolescenți care au obținut un răspuns IRS la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu placebo. Răspunsul pentru componentele individuale ale criteriului de evaluare a fost consecvent cu cel al IRS (Tabelul 4).

Tabelul 4. Rata de răspuns la copii și adolescenți în săptămâna 52

Răspuns¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Indicele de răspuns al LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Componente ale indicelui de răspuns al LES		
Procentul de pacienți cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI ≥ 4	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Procentul de pacienți fără agravare conform indicelui BILAG	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Procentul de pacienți fără agravare conform PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Risc relativ estimat (ÎÎ 95%) vs placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Analizele au exclus orice subiect la care lipsea o evaluare inițială pentru oricare dintre componente (1 pentru placebo).

În rândul pacienților care au prezentat o erupție severă, ziua mediană de studiu a primei erupții severe a fost ziua 150 în grupul Benlysta și ziua 113 în grupul placebo. Au fost observate erupții severe la 17,0 % din grupul Benlysta comparativ cu 35,0 % din grupul placebo pe parcursul celor 52 de săptămâni de observație (diferența de tratament observată = 18,0 %; indicele de risc = 0,36, 95 % ÎÎ: 0,15, 0,86). Acest lucru a fost în concordanță cu constatările din studiile clinice intravenoase pentru adulți.

Utilizând criteriile de evaluare a răspunsului la LES juvenil ale Organizației Internaționale a Studiilor de Reumatologie Pediatrică/Colegiului American de Reumatologie (PRINTO/ACR), o proporție mai mare de copii și adolescenți cărora li s-a administrat Benlysta au prezentat ameliorări comparativ cu placebo (Tabelul 5).

Tabelul 5. Rata de răspuns PRINTO/ACR în săptămâna 52

	Proporția de pacienți cu o ameliorare de cel puțin 50 % în oricare dintre cele 2 din cele 5 componente ¹ și nu mai mult de una dintre componentele rămase se înrăutățește cu mai mult de 30 %		Proporția pacienților cu o ameliorare de cel puțin 30 % în 3 din cele 5 componente ¹ și nu mai mult de una dintre componentele rămase cu o înrăutățire mai mare de 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Răspuns, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferență observată vs. Placebo		25,38		25,33
Risc relativ estimat (ÎI 95%) vs placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

1 Cele cinci componente PRINTO/ACR au fost modificarea procentuală în Săptămâna 52 în:

Evaluarea globală a părinților (Parent GA), PGA, scorul SELENA SLEDAI, proteinuria de 24 de ore și scorul domeniului de funcționare fizică al Inventarului pediatric al calității vieții - Scala de bază generică (PedsQL GC).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici în cazul administrării pe cale subcutanată, prezentați mai jos, se bazează pe parametrii populaționali estimați de la 661 de subiecți, reprezentând 554 pacienți cu LES și 107 subiecți sănătoși, pacienți cărora li s-a administrat Benlysta pe cale subcutanată.

Absorbție

Benlysta în seringă preumplută este administrat prin injecție subcutanată.

După administrare subcutanată, biodisponibilitatea belimumab a fost de aproximativ 74%. Expunerea la starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 11 săptămâni de administrare pe cale subcutanată. Concentrațiile serice maxime de belimumab au fost, în general, observate la finalizarea perfuzării sau la scurt timp după aceasta. Concentrația serică maximă (C_{max}) pentru belimumab la starea de echilibru a fost de 108 μg/ml.

Distribuție

Belimumab a fost distribuit în țesuturi, cu un volum de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) de 5 litri.

Metabolizare

Belimumab este o proteină a cărei cale metabolică așteptată este degradarea până la peptide de dimensiuni mici și aminoacizi individuali de către enzime proteolitice larg răspândite. Nu au fost efectuate studii clasice privind metabolizarea.

Eliminare

După administrare pe cale subcutanată, belimumab a avut un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 18,3 zile. Clearance-ul sistemic a fost de 204 ml/zi.

Studiul privind glomerulonefrita lupică

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată la 224 de pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos (Zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile până la 104 săptămâni). La pacienții cu glomerulonefrită lupică, din cauza activității bolii renale, clearance-ul belimumab a fost inițial mai mare decât cel observat în studiile pentru LES; cu toate acestea, după 24 de săptămâni de tratament și pe parcursul restului studiului, clearance-ul și expunerea la belimumab au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu LES cărora li s-a administrat belimumab 10 mg/kg greutate corporală intravenos.

Pe baza modelării și simulării farmacocinetice populaționale, concentrațiile medii la starea de echilibru în cazul administrării subcutanate de belimumab 200 mg o dată pe săptămână la adulții cu glomerulonefrită lupică se estimează a fi similare celor observate la adulții cu glomerulonefrită lupică cărora li se administrează belimumab 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: Parametrii farmacocinetici ai belimumabului administrat subcutanat se bazează pe o analiză farmacocinetică populațională a 25 de pacienți dintr-un studiu farmacocinetic de fază II la copii și adolescenți cu LES cărora li se administrează belimumab subcutanat și dintr-un studiu de fază II la copii și adolescenți cu LES cărora li se administrează belimumab intravenos. În urma administrării subcutanate a 200 mg belimumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și mai puțin de 18 ani [săptămânal (pentru pacienții cu greutate ≥ 50 kg), la fiecare 10 zile (pentru pacienții cu greutate între 30 și < 50 kg) sau la interval de 2 săptămâni (pentru pacienții cu greutate între 15 și < 30 kg)], se estimează că concentrația medie la starea de echilibru a belimumabului este similară cu cea observată la pacienții adulți cu LES care primesc 200 mg belimumab subcutanat săptămânal, precum și cu cea observată la pacienții copii și adolescenți cu LES care primesc belimumab intravenos în doză de 10 mg/kg greutate corporală în zilele 0, 14 și 28 și ulterior la intervale de 4 săptămâni. Se estimează că mediile geometrice simulate ale C_{max} , C_{min} și ASC la starea de echilibru (calculate pentru intervalul de doze) sunt de 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ and 834 $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$ pentru copii și adolescenți cu greutate ≥ 50 kg cărora li se administrează belimumab o dată pe săptămână, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ și 1051 $\mu\text{g} \cdot \text{zile/ml}$ pentru copii și adolescenți cu greutate între 30 și < 50 kg cărora li se administrează belimumab la interval de 10 zile, 79 $\mu\text{g/ml}$ și 1438 $\mu\text{g} \cdot \text{zile/ml}$ pentru copii și adolescenți cu greutate între 15 și < 30 kg cărora li se administrează belimumab la interval de 2 săptămâni.

Vârșnici: Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți vârstnici. Vârsta nu a afectat expunerea la belimumab în analiza farmacocinetică populațională privind administrarea pe cale subcutanată. Cu toate acestea, dat fiind numărul mic de subiecți cu vârsta ≥ 65 ani, un efect al vârstei nu poate fi exclus în totalitate.

Insuficiență renală: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței renale asupra farmacocineticii belimumab. În timpul dezvoltării clinice, Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [CrCl] ≥ 60 și < 90 ml/min), moderată ($\text{CrCl} \geq 30$ și < 60 ml/min) sau severă ($\text{CrCl} \geq 15$ și < 30 ml/min):

121 de pacienți cu insuficiență renală ușoară și 30 de pacienți cu insuficiență renală moderată au fost tratați cu Benlysta administrat pe cale subcutanată; 770 de pacienți cu insuficiență renală ușoară, 261 de pacienți cu insuficiență renală moderată și 14 pacienți cu insuficiență renală severă au fost tratați cu Benlysta administrat pe cale intravenoasă.

Nu a fost observată o reducere semnificativă clinic a clearance-ului ca urmare a insuficienței renale. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței hepatice asupra farmacocineticii belimumab. Moleculele de tip IgG1, ca de exemplu belimumab, sunt catabolizate de enzime proteolitice larg răspândite, a căror prezență nu este limitată la nivelul țesutului

hepatic, fiind puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării belimumab.

Greutatea corporală/Indicele de masă corporală (IMC)

Efectele greutății și ale IMC asupra expunerii la belimumab după administrare pe cale subcutanată nu au fost considerate clinic semnificative. Nu a existat un impact semnificativ asupra eficacității și siguranței în funcție de greutate. Prin urmare, nu este recomandată ajustarea dozei la adulți.

Efectele greutății corporale asupra expunerii la belimumab după administrarea subcutanată la copii și adolescenți au fost determinate utilizând un model farmacocinetic populațional. La copii și adolescenți cu greutate corporală mai mică, clearance-ul și volumul de distribuție ale belimumabului sunt mai mici, rezultând o expunere crescută. Pentru a se asigura că expunerile la belimumab rămân în limite acceptabile și sunt constante în intervalul de greutate pediatrică, pacienților cu greutate corporală mai mică li se administrează belimumab mai rar (vezi pct. 4.2).

Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

LES

Pacienții cu LES care trec de la administrarea pe cale intravenoasă a dozei de 10 mg/kg greutate corporală, la interval de 4 săptămâni, la administrarea pe cale subcutanată a dozei de 200 mg, , utilizând un interval de tranziție de 1 până la 4 săptămâni, au avut concentrații serice de belimumab înaintea administrării dozei la prima doză subcutanată apropiate de concentrația minimă la starea de echilibru în cazul eventualei administrări pe cale subcutanată (vezi pct. 4.2).

Pe baza simulărilor privind parametrii farmacocinetici în cadrul populației, concentrațiile medii de belimumab la starea de echilibru în cazul administrării dozei de 200 mg pe cale subcutanată în fiecare săptămână (la pacienții adulți și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și ≥ 50 kg), la interval de 10 zile (la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și între 30 și < 50 kg) sau la interval de 2 săptămâni (la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și între 15 și < 30 kg) au fost similare celor obținute în cazul administrării dozei de 10 mg/kg greutate corporală pe cale intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

Glomerulonefrită lupică

La una până la 2 săptămâni după terminarea primelor 2 doze administrate intravenos, se estimează că pacienții cu glomerulonefrită lupică care trec de la 10 mg/kg greutate corporală administrat intravenos la 200 mg administrat subcutanat săptămânal, au concentrații plasmatice medii de belimumab similare cu cele ale pacienților cărora li se administrează 10 mg/kg greutate corporală intravenos la fiecare 4 săptămâni, pe baza simulărilor farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La maimuțe, administrarea intravenoasă și subcutanată a determinat reducerea preconizată a numărului de limfocite B periferice și în organele limfoide, fără rezultate toxicologice asociate.

Studiile de reproducere au fost realizate la femele gravide de maimuțe cynomolgus la care s-a administrat belimumab 150 mg/kg greutate corporală în perfuzie intravenoasă (de aproximativ 9 ori expunerea maximă clinică anticipată la om) la fiecare 2 săptămâni pentru o perioadă de până la 21 de săptămâni, tratamentul cu belimumab nefiind asociat cu efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea maternă, toxicitatea legată de dezvoltare sau teratogenitate.

Observațiile legate de tratament au fost limitate la reducerea reversibilă așteptată a limfocitelor B atât la femele, cât și la puii de maimuță, precum și la reducerea reversibilă a IgM la puii de maimuță. Numărul limfocitelor B a revenit la normal după încetarea tratamentului cu belimumab în aproximativ

1 an post-partum la maimuțele adulte și până la vârsta de 3 luni de viață la puii de maimuță; nivelele de IgM la puii de maimuță expuși la belimumab *in utero* au revenit la normal până la vârsta de 6 luni.

Efectele asupra fertilității la masculi sau femele de maimuțe au fost evaluate în studiile privind toxicitatea după doze repetate cu o durată de 6 luni în care belimumab a fost administrat în doze de până la, și inclusiv, 50 mg/kg greutate corporală. Nu au fost observate modificări legate de tratament la nivelul organelor reproducătoare masculine și feminine ale animalelor mature din punct de vedere sexual. O evaluare neoficială a ciclurilor menstruale la femele nu a demonstrat nicio modificare legată de tratamentul cu belimumab.

Deoarece belimumab este un anticorp monoclonal, nu au fost efectuate studii de genotoxicitate. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate sau studii de fertilitate (la masculi sau femele).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorhidrat de arginină
Histidină
Monoclorhidrat de histidină
Polisorbat 80 (E 433)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Fiecare seringă preumplută poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C timp de cel mult 12 ore. Seringa preumplută trebuie ferită de lumină, și în cazul în care nu se utilizează în intervalul de 12 ore, se vor arunca.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție în seringă din sticlă de tip I cu ac fix (oțel inoxidabil) și capac al acului.

Disponibil în ambalaj conținând o seringă preumplută și ambalaj conținând 4 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni detaliate privind administrarea subcutanată a Benlysta în seringă preumplută sunt disponibile la sfârșitul prospectului (vezi Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/006	1 Seringă preumplută
EU/1/11/700/007	4 Seringi preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.



Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține belimumab 120 mg. După reconstituire, soluția conține 80 mg belimumab per ml.

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține belimumab 400 mg. După reconstituire, soluția conține 80 mg belimumab per ml.

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman, produs pe o linie celulară de mamifere (NS0) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține 0,6 mg polisorbat 80.

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține 2,0 mg polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Benlysta este indicat ca tratament asociat la terapiile existente la pacienții cu vârsta de 5 ani și peste cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard (vezi pct. 5.1).

Benlysta este indicat în asociere cu tratamentele imunosupresoare de fond pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulonefrită lupică activă (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Benlysta trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES. Perfuziile cu Benlysta trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie.

Administrarea Benlysta poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe sau care pot pune viața în pericol și la reacții datorate perfuzării. Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat simptome de hipersensibilitate acută la câteva ore după administrarea perfuziei. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.4 și 4.8). Prin urmare, Benlysta trebuie administrată într-un mediu în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Se recomandă ca pacienții să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), cel puțin la primele 2 perfuzii administrate, luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

Pacienții tratați cu Benlysta trebuie să fie informați despre riscul potențial de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe sau care pot pune viața în pericol și despre posibilul debut întârziat sau recurența simptomelor. Prospectul trebuie să fie prezentat pacientului de fiecare dată când i se administrează Benlysta (vezi pct. 4.4).

Doze

Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu Benlysta (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu LES sau glomerulonefrită lupică activă, schema de dozare recomandată pentru Benlysta este de 10 mg/kg greutate corporală Benlysta în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată periodic.

La pacienții cu LES, întreruperea tratamentului cu Benlysta trebuie luată în considerare dacă nu există nicio îmbunătățire în controlul bolii după 6 luni de tratament.

La pacienții cu glomerulonefrită lupică activă, Benlysta trebuie administrat în asociere cu corticosteroizi și micofenolat sau ciclofosamidă pentru inducție sau micofenolat sau azatioprină ca tratament de întreținere.

Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

LES

În cazul în care un pacient cu LES trece de la administrarea Benlysta pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată, prima injecție subcutanată trebuie administrată după 1 până la 4 săptămâni de la ultima doză administrată intravenos (vezi pct. 5.2).

Glomerulonefrită lupică

Dacă un pacient cu glomerulonefrită lupică este în curs de trecere de la administrarea intravenoasă de Benlysta la administrarea subcutanată, este recomandat ca prima doză de 200 mg să fie administrată prin injectare subcutanată la 1 până la 2 săptămâni după ultima doză administrată intravenos. Această trecere poate să aibă loc în orice moment după primele 2 doze administrate intravenos (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele obținute la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani sunt limitate (vezi pct. 5.1). Benlysta trebuie utilizat cu grijă la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Belimumab a fost studiat la un număr limitat de pacienți cu LES cu insuficiență renală.

Pe baza informațiilor disponibile, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Totuși, se recomandă precauție în cazul pacienților cu insuficiență renală severă datorită lipsei datelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost efectuate studii specifice cu Benlysta. Este puțin probabil ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesite ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

LES

Doza recomandată de Benlysta pentru copii cu vârsta de 5 ani și peste este de 10 mg/kg greutate corporală de Benlysta în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni.

Siguranța și eficacitatea Benlysta administrată intravenos la copii cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Glomerulonefrită lupică

Siguranța și eficacitatea Benlysta administrată intravenos la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu glomerulonefrită lupică activă severă nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Benlysta se administrează intravenos prin perfuzie și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea, diluarea și păstrarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Benlysta trebuie perfuzat pe parcursul unei perioade de 1 oră.

Benlysta nu trebuie administrat sub formă de bolus intravenos.

Viteza de perfuzie trebuie redusă sau perfuzarea trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție datorată perfuzării. Perfuzia trebuie întreruptă imediat dacă pacientul prezintă o reacție adversă care îi poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat înregistrate cu atenție.

Benlysta nu a fost studiat la următoarele grupuri de pacienți adulți și copii, și nu este recomandat în:

- lupus activ sever al sistemului nervos central (vezi pct. 5.1)
- HIV
- antecedente sau prezență de, hepatită B sau C

- hipogamaglobulinemie (IgG < 400 mg/dl) sau deficiență de IgA (IgA < 10 mg/dl)
- antecedente de transplant de organ major sau transplant medular/ celule de origine umană/ celule stem hematopoietice sau transplant renal.

Utilizarea concomitentă cu terapie țintită asupra limfocitului B

Datele disponibile nu susțin administrarea concomitentă de rituximab cu Benlysta la pacienții cu LES (vezi pct. 5.1). Se recomandă precauție dacă Benlysta se administrează concomitent cu altă terapie a cărei țintă este limfocitul B.

Reacții datorate perfuzării și reacții de hipersensibilitate

Administrarea Benlysta poate determina reacții de hipersensibilitate și reacții datorate perfuzării care pot fi severe și letale. În cazul apariției unei reacții severe, administrarea Benlysta trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical corespunzător (vezi pct. 4.2). Riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate este cel mai mare la primele două perfuzii administrate; cu toate acestea, riscul trebuie luat în considerare la fiecare perfuzie administrată. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu hipersensibilitate semnificativă pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Înainte de administrarea perfuziei cu Benlysta poate fi administrată premedicație, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic. Datele disponibile sunt insuficiente pentru a determina dacă premedicația ar putea reduce frecvența sau severitatea reacțiilor datorate perfuzării.

În studiile clinice, aproximativ 0,9% dintre pacienții adulți au prezentat reacții severe datorate perfuzării și reacții de hipersensibilitate, acestea incluzând reacție anafilactică, bradicardie, hipotensiune arterială, angioedem și dispnee. Reacțiile datorate perfuzării au apărut mai frecvent în timpul primelor două ședințe de perfuzare și au avut tendință de scădere o dată cu perfuzările ulterioare (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat simptome de hipersensibilitate acută la câteva ore după administrarea perfuziei. De asemenea, a fost observată recurența reacțiilor semnificative clinic după administrarea inițială a tratamentului simptomatic corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.8). Prin urmare, Benlysta trebuie administrată într-un mediu în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Se recomandă ca pacienții să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), cel puțin la primele 2 perfuzii administrate, luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției. Pacienții trebuie să fie preveniți despre faptul că este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate în ziua administrării perfuziei sau la câteva zile după administrare, și să fie informați despre posibilele semne și simptome, precum și despre posibilitatea de reapariție a acestora. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat consult medical dacă apar oricare din aceste simptome. Prospectul trebuie să fie prezentat pacientului de fiecare dată când i se administrează Benlysta (vezi pct. 4.2).

De asemenea, au fost observate reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat și au inclus simptome ca erupție cutanată tranzitorie, greață, oboseală, mialgie, cefalee și edem facial.

Infecții

Mecanismul de acțiune al belimumab poate crește riscul de dezvoltare a infecțiilor la adulți și copii cu lupus, incluzând infecții oportuniste, și copii mai mici pot avea un risc crescut. În studiile clinice controlate, incidența infecțiilor grave a fost similară în cadrul grupurilor de tratament cu Benlysta și placebo; cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8). Vaccinarea antipneumococică trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta. Tratamentul cu Benlysta nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții grave active (inclusiv infecții cronice grave). Medicii trebuie să fie precauți și să evalueze cu atenție dacă se preconizează ca beneficiile să depășească riscurile atunci când iau în considerare utilizarea Benlysta la pacienți cu antecedente de infecții recurente. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții să se adreseze profesionistului din domeniul

sănătății în cazul în care dezvoltă simptome de infecție. Pacienții care dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu Benlysta trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată cu precauție în considerare întreruperea tratamentului imunosupresor, incluzând Benlysta, până când infecția este vindecată. Nu se cunoaște riscul utilizării Benlysta la pacienți cu tuberculoză activă sau latentă.

Depresie și risc suicidar

În studiile clinice controlate cu administrare pe cale intravenoasă și subcutanată, tulburările psihice (depresie, ideatie și comportament suicidar(ă) inclusiv suicid) au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu Benlysta (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Benlysta, medicii trebuie să evalueze riscul de depresie și suicid luând în considerare antecedentele medicale ale pacientului și starea psihică curentă și să continue monitorizarea pacienților pe durata tratamentului. Medicii trebuie să recomande pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc, unde este cazul) să își contacteze furnizorul de servicii de îngrijire medicală dacă prezintă simptome noi sau agravate de tulburare psihică. La pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie considerată încetarea tratamentului.

Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), care pot pune în pericol viață sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu administrarea de Benlysta. Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele SJS și TEN și monitorizați atent pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive ale SJS și TEN, tratamentul cu Benlysta trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau TEN Benlysta, în timpul administrării tratamentului cu Benlysta nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost raportată în cazul administrării tratamentului cu Benlysta pentru LES. Medicii trebuie să fie atenți în special la simptomele sugestive de LMP pe care pacienții nu le-ar putea remarca (de exemplu semne sau simptome cognitive, neurologice sau psihiatrice). Pacienții trebuie monitorizați pentru oricare dintre aceste semne sau simptome noi sau care se înrăutățesc, și dacă apar astfel de semne/simptome, trebuie luate în considerare consultarea pacientului de către un medic neurolog și măsuri corespunzătoare de diagnosticare a LMP după cum este indicat din punct de vedere clinic. Dacă se suspectează LMP, trebuie suspendată terapia imunosupresoare, inclusiv Benlysta, până când se exclude diagnosticul de LMP. Dacă LMP este confirmată, terapia imunosupresoare, inclusiv Benlysta, trebuie întreruptă.

Imunizare

Vaccinurile vii nu trebuie administrate cu 30 de zile înainte de, sau concomitent cu administrarea Benlysta, datorită faptului că siguranța clinică nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date cu privire la transmiterea secundară a infecției de la persoane cărora li se administrează vaccinuri vii la pacienți cărora li se administrează Benlysta.

Datorită mecanismului său de acțiune, belimumab poate interfera cu răspunsul la imunizări. Cu toate acestea, într-un studiu restrâns de evaluare a răspunsului la un vaccin pneumococic cu 23 de valențe, răspunsurile imune globale la diferite serotipuri au fost similare la pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament imunosupresor standard la momentul vaccinării. Nu există date suficiente pentru a trage concluzii cu privire la răspunsul la alte vaccinuri.

Date limitate sugerează că Benlysta nu afectează semnificativ capacitatea de menținere a unui răspuns imun protector la imunizările realizate înainte de administrarea Benlysta. Într-un substudiu, s-a dovedit că un grup mic de pacienți care au fost vaccinați anterior împotriva tetanosului, infecțiilor pneumococice sau gripei au menținut titruri protectoare după tratamentul cu Benlysta.

Afecțiuni limfoproliferative și maligne

Medicamentele imunomodulatoare, incluzând Benlysta, pot crește riscul de malignitate. Se recomandă precauție atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu Benlysta la pacienți cu antecedente de afecțiuni maligne sau când este luată în considerare continuarea tratamentului la pacienți cu afecțiuni maligne în dezvoltare. Nu au fost studiați pacienți care au avut tumori maligne în ultimii 5 ani, cu excepția celor cu cancer de piele cu celule bazale sau scuamoase sau cu cancer de col uterin, care au fost complet extirpate chirurgical sau tratate în mod corespunzător.

Conținut de polisorbit 80

Acest medicament conține polisorbit 80 (vezi pct. 2), care poate provoca reacții alergice.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, deoarece pulberea Benlysta pentru concentrat este diluată într-o soluție perfuzabilă care conține sodiu, acest aspect trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de sodiu (vezi pct. 6.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile. Formarea unora dintre enzimele CYP450 este, însă, suprimată de nivelurile crescute ale anumitor citokine în timpul inflamației cronice. Nu se cunoaște dacă belimumab poate fi un modulator indirect al acestor citokine. Nu poate fi exclus riscul de reducere indirectă a activității CYP de către belimumab. La inițierea sau întreruperea tratamentului cu belimumab, trebuie luată în considerare monitorizarea terapeutică în cazul pacienților tratați cu substraturi ale CYP cu indice terapeutic îngust, situație în care doza este ajustată în mod individual (de exemplu, warfarină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după ultimul tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Benlysta la femeile gravide sunt limitate. Pe lângă efectul farmacologic așteptat, și anume reducerea numărului de limfocite B, studiile la maimuțe nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Benlysta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Benlysta se excretă în laptele uman sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. Totuși, belimumab a fost detectat în laptele femelelor de maimuță la care a fost administrat în doză de 150 mg/kg la intervale de 2 săptămâni.

Datorită faptului că anticorpii materni (IgG) se excretă în lapte, este recomandată luarea unei decizii fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Benlysta, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele belimumab asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în mod specific în studii la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza proprietăților farmacologice ale belimumab, nu se anticipează efecte negative asupra acestor tipuri de activități. Starea clinică a subiectului și profilul reacțiilor adverse la Benlysta trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a desfășura activități care necesită judecată, abilități motorii sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță la adulți

Siguranța utilizării belimumab la pacienți cu LES a fost evaluată în trei studii clinice cu administrare intravenoasă, controlate cu placebo, în faza de pre-înregistrare și un studiu cu administrare intravenoasă, regional subsecvent, controlat cu placebo, un studiu clinic cu administrare subcutanată, controlat cu placebo și două studii cu administrare intravenoasă, controlat cu placebo, de evaluare după punerea pe piață; siguranța administrării la pacienții cu glomerulonefrită lupică activă a fost evaluată într-un studiu cu administrare intravenoasă controlat cu placebo.

Datele prezentate în tabelul de mai jos reflectă expunerea la 674 de pacienți cu LES din cele trei studii clinice în faza de pre-înregistrare și 470 de pacienți din studiul subsecvent controlat cu placebo cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (în doză de 10 mg/kg greutate corporală pe parcursul a o oră în zilele 0, 14, 28 și, ulterior, la fiecare 28 de zile până la 52 de săptămâni) și 556 de pacienți cu LES expuși la Benlysta administrat pe cale subcutanată (200 mg, o dată pe săptămână, până la 52 de săptămâni). La câțiva pacienți cu LES, datele de siguranță prezentate includ date obținute după săptămâna 52. Datele reflectă expunerea suplimentară la 224 de pacienți cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat intravenos Benlysta (10 mg/kg greutate corporală timp de până la 104 săptămâni). De asemenea, sunt incluse datele obținute din raportările de după punerea pe piață.

La majoritatea pacienților s-a administrat concomitent, de asemenea, unul sau mai multe din următoarele medicamente utilizate pentru tratamentul LES: corticosteroizi, medicamente imunomodulatoare, antimalarice, antiinflamatoare nesteroidiene.

Reacții adverse au fost raportate la 84% dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 87% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cea mai frecvent raportată reacție adversă ($\geq 5\%$ dintre pacienții cu LES la care s-a administrat Benlysta plus tratamentul standard și cu o frecvență cu $\geq 1\%$ mai mare decât placebo) a fost nasofaringită. Procentul pacienților care au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse a fost de 7% atât pentru pacienții tratați cu Benlysta și de 8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($> 5\%$ dintre pacienții cu glomerulonefrită lupică activă cărora li s-a administrat Benlysta asociat tratamentului standard) au fost infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar și herpes zoster. Procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și de 12,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Reacții adverse cutanate severe: Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta (vezi pct. 4.4).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt listate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca:

Foarte frecvente $\geq 1/10$

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Cu frecvență necunoscută: nu pot fi estimate din datele disponibile

În cadrul fiecărui grup privind frecvența, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența menționată este cea mai mare frecvență observată în cazul fiecărei formulări.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări ¹	Foarte frecvente	Infecții bacteriene, de exemplu bronșită, infecție a tractului urinar
	Frecvente	Gastroenterită virală, faringită, nasofaringită, infecție virală a căilor respiratorii superioare
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate ²
	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică
	Rare	Reacții non-acute de hipersensibilitate, de tip întârziat
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Comportament suicidal, idei suicidare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare ³ , urticarie, erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Angioedem
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții datorate administrării injectabile sau în perfuzie ² , febră

¹ A se vedea „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4 „Infecții” pentru informații suplimentare.

² „Reacțiile de hipersensibilitate” se referă la un grup de termeni, incluzând anafilaxia, și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ hipotensiune arterială, angioedem, urticarie sau altă erupție cutanată tranzitorie, prurit și dispnee. „Reacțiile sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie” se referă la un grup de termeni și pot avea ca manifestări o gamă variată de simptome care includ bradicardie, mialgie, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, febră, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, amețeală și artralgie. Din cauza suprapunerii semnelor și simptomelor, nu este posibilă diferențierea în toate cazurile între reacțiile de hipersensibilitate și reacțiile sistemice datorate administrării în perfuzie sau injectabile.

³ Se aplică numai în cazul formulării pentru administrare subcutanată.

Descrierea anumitor reacții adverse

Datele prezentate mai jos sunt date cumulate provenite din cele trei studii clinice cu administrare intravenoasă în faza de pre-înregistrare (doză de 10 mg/kg greutate corporală administrată numai

intravenos) și din studiul cu administrare subcutanată. Datele privind „Infecțiile” și „Tulburările psihice” le includ și pe cele provenite din studiul realizat după punerea pe piață.

Reacții sistemice datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacții de hipersensibilitate: În general, reacțiile datorate administrării injectabile sau în perfuzie și reacțiile de hipersensibilitate au fost observate în ziua administrării, însă reacții acute de hipersensibilitate pot, de asemenea, să apară la câteva zile după administrarea dozei. Pacienții cu antecedente de alergii multiple la medicamente sau cu reacții de hipersensibilitate semnificative pot avea un risc mai mare de apariție a acestora.

Incidența reacțiilor datorate administrării în perfuzie și a reacțiilor de hipersensibilitate după administrarea pe cale intravenoasă, care apar în decurs de 3 zile de la administrarea unei perfuzii a fost de 12% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 10% în grupul la care s-a administrat placebo, dintre care 1,2% și, respectiv, 0,3% au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului.

Infecții: Incidența globală a infecțiilor în studiile pre-înregistrare pentru LES, cu administrare intravenoasă și subcutanată a fost de 63% în ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo. Infecțiile care au apărut la cel puțin 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, fiind cu cel puțin 1% mai frecvente decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, au fost infecție virală a căilor respiratorii superioare, bronșită și infecție bacteriană a tractului urinar. Infecții grave au apărut la 5% dintre pacienții din ambele grupuri, cel la care s-a administrat Benlysta sau cel la care s-a administrat placebo; infecțiile oportuniste grave reprezentând 0,4% și, respectiv, 0% dintre acestea. Infecții care au condus la întreruperea tratamentului au apărut la 0,7% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la 1,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Unele infecții au fost severe sau letale.

Pentru informații despre infecțiile observate la copii și adolescenți cu LES vezi secțiunea Copii și adolescenți de mai jos.

În studiul privitor la glomerulonefrita lupică, pacienților li s-a administrat un tratament standard de fond (vezi pct. 5.1), iar incidența globală a infecțiilor a fost de 82% la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, comparativ cu 76% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut la 13,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile letale au apărut la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 0,9% (2/224) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Într-un studiu pentru LES privind siguranța, randomizat, dublu-orb, cu durată de 52 săptămâni, realizat după punerea pe piață (BEL115467), care a evaluat mortalitatea și evenimentele adverse specifice la adulți, infecțiile grave au apărut la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta (10 mg/kg greutate corporală intravenos) comparativ cu 4,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, infecțiile letale (de exemplu pneumonie și sepsis) au apărut la 0,45% (9/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 0,15% (3/2001) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, în timp ce incidența mortalității de orice cauză a fost de 0,50% (10/2002) comparativ cu 0,40% (8/2001) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai multe infecții letale au fost observate în primele 20 de săptămâni de tratament cu Benlysta.

Tulburări psihice: În studiile clinice pentru LES cu administrare intravenoasă aflate în faza de pre-înregistrare, evenimentele psihice grave au fost raportate la 1,2% (8/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg greutate corporală și la 0,4% (3/675) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Cazuri de depresie gravă au fost raportate la 0,6% (4/674) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta în doză de 10 mg/kg greutate corporală și la 0,3% (2/675) dintre cei la care s-a administrat placebo. Au existat două cazuri de suicid la pacienții tratați cu Benlysta (inclusiv unul dintre cei care la care s-a administrat Benlysta 1 mg/kg greutate corporală).

În cadrul unui studiu pentru LES de evaluare după punerea pe piață, au fost raportate evenimente psihice grave la 1,0% (20/2002) dintre pacienții tratați cu Benlysta și la 0,3% (6/2001) dintre cei la care s-a administrat placebo. Evenimente grave de depresie au fost raportate la 0,3% (7/2002) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la mai puțin de 0,1% (1/2001) dintre cei la care s-a

administrat placebo. Incidența totală a evenimentelor grave de ideeție sau comportament suicidar(ă) sau autovătămare fără intenție de suicid a fost de 0,7% (15/2002) la pacienții tratați cu Benlysta și de 0,2% (5/2001) în grupul cu placebo. Nu a fost raportat niciun caz de sinucidere în niciunul dintre grupuri.

Studiile pentru LES cu administrare intravenoasă de mai sus, nu au exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice.

În studiul clinic pentru LES cu administrare subcutanată, care a exclus pacienții cu antecedente de tulburări psihice, au fost raportate evenimente psihice grave la 0,2% (1/556) dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta și la niciunul dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Nu au fost raportate evenimente grave asociate cu depresia sau cazuri de suicid în niciunul dintre grupuri.

Leucopenie: Incidența leucopeniei raportată la pacienții cu LES ca un eveniment advers a fost de 3% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 2% în grupul la care s-a administrat placebo.

Tulburări gastro-intestinale: Pacienții obezi [Indice de masă corporală (IMC) > 30 kg/m²] cu LES tratați cu Benlysta pe cale intravenoasă au raportat frecvențe mai mari de apariție pentru greață, vărsături și diaree comparativ cu placebo, și comparativ cu pacienții cu greutate normală (IMC $\geq$ 18,5 până la $\leq$ 30 kg/m²). Niciunul dintre aceste evenimente gastro-intestinale apărute la pacienții obezi nu a fost grav.

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți se bazează pe un studiu cu administrare subcutanată și un studiu cu administrare intravenoasă.

Într-un studiu deschis, cu durată de 52 de săptămâni, în care 25 de copii și adolescenți (cu vârste între 10 și 17 ani) cu LES cărora li s-a administrat Benlysta subcutanat, la o expunere comparabilă cu cea a adulților (200 mg la un interval de administrare stabilit în funcție de greutatea corporală), în asociere cu tratamente concomitente, profilul de siguranță la copii și adolescenți cărora li s-a administrat Benlysta subcutanat a fost conform cu profilul de siguranță cunoscut pentru belimumab.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu durată de 52 de săptămâni, în cadrul căruia s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală pe cale intravenoasă la 53 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani) cu LES (în zilele 0, 14, 28 și apoi la intervale de 28 de zile, pe fondul unor tratamente concomitente). Nu au fost observate semnale noi de siguranță la copiii și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste (n = 43). Profilul de siguranță la copii cu vârsta sub 12 ani (n = 10) sunt limitate.

Infecții

Grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani: infecțiile au fost raportate la 8/10 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta intravenos și 3/3 pacienți cărora li s-a administrat placebo, și infecții grave au fost raportate la 1/10 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta intravenos și 2/3 pacienți cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani: infecțiile au fost raportate la 22/43 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta intravenos și 25/37 pacienți cărora li s-a administrat placebo, și infecții grave au fost raportate la 3/43 pacienți cărora li s-a administrat Benlysta intravenos și 3/37 pacienți cărora li s-a administrat placebo. Într-o fază de extensie deschisă, a existat o infecție letală la un pacient căruia i s-a administrat Benlysta intravenos.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind supradozajul cu Benlysta este limitată. Reacțiile adverse raportate în asociere cu cazuri de supradozaj au fost aceleași cu cele așteptate în urma administrării belimumab.

La subiecți umani au fost administrate prin perfuzie intravenoasă două doze de până la 20 mg/kg greutate corporală, la interval de 21 zile, fără a se observa creșterea incidenței sau severității reacțiilor adverse comparativ cu dozele de 1, 4 sau 10 mg/kg greutate corporală.

În cazul unei supradoze accidentale, pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție și să li se administreze tratament de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, anticorpi monoclonali, cod ATC: L04AG04

Mecanism de acțiune

Belimumab este un anticorp monoclonal IgG1 λ uman cu specificitate pentru proteina umană solubilă stimulatoră a limfocitului B uman (BLyS – B Lymphocyte Stimulator, cunoscută și ca BAFF și TNFSF13B). Belimumab blochează legarea BLyS solubilă, care este un factor de supraviețuire al limfocitelor B, la receptorii săi de pe limfocitele B. Belimumab nu se leagă direct de limfocitele B, dar prin legarea de BLyS, belimumab inhibă supraviețuirea limfocitelor B, incluzând limfocite B autoreactive, și limitează diferențierea limfocitelor B în plasmocite producătoare de imunoglobuline.

Valorile BLyS sunt crescute la pacienții cu LES și alte boli autoimune. Există o legătură între valorile BLyS și activitatea bolii LES. Contribuția relativă a valorilor BLyS la fiziopatologia LES nu este pe deplin înțeleasă.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, au fost observate modificări ale markerilor biologici în cazul administrării Benlysta pe cale intravenoasă. La pacienții adulți cu LES cu hipergamaglobulinemie, normalizarea valorilor IgG a fost observată până la săptămâna 52 la 49% și, respectiv 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta, respectiv placebo.

La pacienții cu LES cu anticorpi anti-ADNdc, la 16% dintre pacienții la care s-a administrat Benlysta testele pentru anticorpii anti-ADNdc au devenit negative comparativ cu 7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, până la săptămâna 52.

La pacienții cu LES cu valori scăzute ale complementului seric, a fost observată normalizarea C3 și C4 până la săptămâna 52 la 38% și la 44% dintre pacienții cărora li s-a administrat Benlysta și la 17% și, respectiv, 18% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Dintre anticorpii anti-fosfolipidici, doar anticorpul anti-cardiolipinic a fost cuantificat. Pentru anticorpul anti-cardiolipinic de tip IgA, la săptămâna 52 a fost observată o reducere de 37% ($p=0,0003$), pentru anticorpul anti-cardiolipinic de tip IgG la săptămâna 52 a fost observată o reducere de 26% ($p=0,0324$) și pentru anticorpul anti-cardiolipinic de tip IgM a fost observată o reducere de 25% ($p=0,46$, NS).

Modificările valorilor limfocitelor B (inclusiv limfocite B naive, de memorie și activate, precum și plasmocite) și a imunoglobulinelor IgG apărute la pacienți cu LES în timpul administrării belimumab intravenos au fost urmărite într-un studiu de extensie de lungă durată, necontrolat. După 7 ani și

jumătate de tratament (inclusiv studiul inițial cu durată de 72 de săptămâni), a fost observată o scădere substanțială și susținută în diferite subseturi ale limfocitelor B, conducând la o reducere a valorilor mediane de 87% ale limfocitelor B naive, 67% în cazul limfocitelor B de memorie, 99% în cazul limfocitelor B activate și o reducere a valorii mediane a plasmocitelor de 92%, după mai mult de 7 ani de tratament. După aproximativ 7 ani, a fost observată o reducere de 28% a valorii mediane a concentrației de IgG, cu 1,6% dintre subiecți la care s-a înregistrat o scădere a concentrației de IgG sub 400 mg/dl. În decursul studiului, incidența evenimentelor adverse raportate a rămas în general stabilă sau a scăzut.

La pacienții cu glomerulonefrită lupică activă, după tratamentul cu Benlysta (10 mg/kg greutate corporală, administrat intravenos) sau cu placebo, a existat o creștere a valorilor serice ale IgG care a fost asociată cu scăderea proteinuriei. În raport cu placebo, au fost observate creșteri mai mici ale valorilor serice ale IgG în grupul tratat cu Benlysta, așa cum era de așteptat fiind cunoscut mecanismul de acțiune al belimumabului. În săptămâna 104, creșterea procentuală mediană față de valoarea inițială a IgG a fost de 17% pentru Benlysta și de 37% pentru placebo. Reducerile autoanticorpilor, creșterile complementului și reducerile celulelor B totale circulante și ale subseturilor de celule B observate au fost în concordanță cu studiile privind LES.

În cadrul unui studiu cu administrare intrevenoasă derulat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani) cu LES răspunsul farmacodinamic a fost în concordanță cu datele obținute la adulți.

Imunogenitate

Sensibilitatea analizei pentru anticorpi neutralizanti și pentru anticorpi nespecfici anti-medicament (ADA – Anti-drug antibody) este limitată de prezența medicamentului activ în probele colectate. Prin urmare nu se cunoaște apariția exactă la populația studiată a anticorpilor neutralizanti și a anticorpilor nespecfici anti-medicament.

În cele două studii de fază III pentru LES la adulți, 4 dintre cei 563 de pacienți (0,7%) din grupul la care s-a administrat 10 mg/kg greutate corporală și 27 din 559 de pacienți (4,8%) din grupul la care s-a administrat 1 mg/kg greutate corporală au fost testați pozitivi pentru prezența persistentă a anticorpilor anti-belimumab.

Dintre subiecții persistent pozitivi din studiile de fază III pentru LES, 1/10 (10%), 2/27 (7%) și 1/4 (25%) dintre subiecții incluși în grupul tratat cu placebo, respectiv grupul tratat cu 1 mg/kg greutate corporală și grupul tratat cu 10 mg/kg greutate corporală, au avut reacții datorate perfuzării în ziua administrării dozei; aceste reacții datorate perfuzării au fost toate non-severe și ușoare până la moderate ca severitate. Câțiva pacienți cu ADA au raportat evenimente adverse grave/severe. Frecvențele de apariție ale reacțiilor datorate perfuzării apărute la subiecții persistent pozitivi au fost comparabile cu frecvențele de apariție ale acestor reacții la pacienții ADA-negativi astfel: 75/552 (14%), 78/523 (15%) și 83/559 (15%) din grupul la care s-a administrat placebo, respectiv grupul la care s-a administrat 1 mg/kg greutate corporală, și grupul la care s-a administrat 10 mg/kg greutate corporală,.

În studiul pentru glomerulonefrită lupică în care la 224 de pacienți adulți s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos, nu au fost detectați anticorpi anti belimumab.

În cadrul unui studiu cu administrare intravenoasă derulat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani cu LES (n=53), niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat anticorpi anti-belimumab.

Eficacitate și siguranță clinică

LES

Perfuzie intravenoasă la adulți

Eficacitatea Benlysta administrat pe cale intravenoasă a fost evaluată în 2 studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate la 1684 de pacienți cu un diagnostic clinic de LES conform criteriilor de clasificare ale American College of Rheumatology (ACR). Pacienții aveau boală LES activă, definită

cu un scor SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 6 și cu rezultate pozitive ale testelor pentru anticorpi anti-nucleari (ANA - anti-nuclear antibody) (titrul ANA $\geq 1:80$ și/sau anti-ADNdc pozitivi [≥ 30 unități/ml]) la momentul includerii. Pacienții aveau un regim terapeutic stabil pentru LES, constând din (medicație unică sau în asociere): corticosteroizi, antimalarice, AINS sau alte imunosupresoare. Cele două studii au fost similare ca design, cu excepția faptului că BLISS-76 a fost un studiu cu durată de 76 de săptămâni și BLISS-52 a fost un studiu cu durată de 52 de săptămâni. În ambele studii criteriul principal de eficacitate a fost evaluat la 52 de săptămâni.

Au fost excluși din studiu pacienții care aveau glomerulonefrită lupică activă severă sau lupus activ sever al sistemului nervos central (SNC).

BLISS-76 a fost condus în principal în America de Nord și în Europa de Vest. Medicamentele de fond au inclus corticosteroizi (76%; 46% cu doze $> 7,5$ mg/zi), imunosupresoare (56%) și antimalarice (63%).

BLISS-52 a fost condus în principal în America de Sud, Europa de Est, Asia și Australia. Medicamentele de fond au inclus corticosteroizi (96%; 69% cu doze $> 7,5$ mg/zi), imunosupresoare (42%) și antimalarice (67%).

La momentul includerii în studiu, 52% dintre pacienți aveau un grad înalt de activitate a bolii (scor SELENA SLEDAI ≥ 10), 59% dintre pacienți prezentau afectare cutaneo-mucoasă, 60% prezentau afectare musculo-scheletală, 16% prezentau afectare hematologică, 11% prezentau afectare renală și 9% prezentau afectare vasculară (scor BILAG A sau B la momentul includerii în studiu).

Criteriul final principal de evaluare a fost un criteriu compus (SLE Responder Index (SRI) = Indice de răspuns al LES) care a definit răspunsul prin îndeplinirea fiecăruia din următoarele criterii la săptămâna 52 comparativ cu momentul includerii în studiu:

- reducerea scorului SELENA-SLEDAI cu ≥ 4 puncte, și
- niciun scor nou British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A sau două scoruri noi BILAG B, și
- fără înrăutățire (creștere $< 0,30$ puncte) a scorului Physician's Global Assessment (PGA).

Indicele de răspuns al LES măsoară îmbunătățirea activității bolii LES, neînsoțită de înrăutățire la nivelul oricăror sisteme și organe sau a stării generale a pacientului.

Tabel 1. Rata de răspuns la Săptămâna 52

Răspuns	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 și BLISS-52 – date combinate	
	Placebo ^{1*} (n=275)	Benlysta 10 mg/kg ^{1*} (n=273)	Placebo ^{1*} (n=287)	Benlysta 10 mg/kg ^{1*} (n=290)	Placebo ^{1*} (n=562)	Benlysta 10 mg/kg ^{1*} (n=563)
Indicele de răspuns al LES	33,8%	43,2% (p = 0,021)	43,6%	57,6% (p = 0,0006)	38,8%	50,6% (p < 0,0001)
Diferența observată vs placebo		9,4%		14,0%		11,8%
Risc relativ estimat (odds ratio) (ÎI 95%) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)

Componente ale indicelui de răspuns al LES						
Procentul de pacienți cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI ≥ 4	35,6%	46,9% (p = 0,006)	46,0%	58,3% (p = 0,0024)	40,9%	52,8% (p < 0,0001)
Procentul de pacienți fără agravare conform indicelui BILAG	65,1%	69,2% (p = 0,32)	73,2%	81,4% (p = 0,018)	69,2%	75,5% (p = 0,019)
Procentul de pacienți fără agravare conform PGA	62,9%	69,2% (p = 0,13)	69,3%	79,7% (p = 0,0048)	66,2%	74,6% (p = 0,0017)

¹* Tuturor pacienților li s-a administrat terapie standard

Într-o analiză combinată a celor două studii, procentul pacienților la care se administrau $> 7,5$ mg/zi prednison (sau echivalent) la momentul includerii în studiu, și a căror doză medie de corticosteroizi a fost redusă cu cel puțin 25% până la o doză de prednison echivalentă cu $\leq 7,5$ mg/zi în intervalul dintre săptămâna 40 și săptămâna 52, a fost de 17,9% în grupul la care s-a administrat Benlysta și de 12,3% în grupul la care s-a administrat placebo (p = 0,0451).

Puseurile de activitate ale LES au fost definite prin Indicele modificat SELENA SLEDAI pentru puseuri LES (modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index). Durata mediană până la primul puseu a fost prelungită în grupul combinat la care s-a administrat Benlysta comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (110 zile vs 84 zile, rata de risc = 0,84, p = 0,012). Puseuri severe au fost observate la 15,6% dintre pacienții din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 23,7% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observație (diferența observată tratament vs placebo = - 8,1%; rata de risc = 0,64, p = 0,0011).

Benlysta a demonstrat îmbunătățire în ceea ce privește fatigabilitatea comparativ cu placebo, măsurată conform scorului FACIT-Scala oboselii (FACIT-Fatigue), în analiza combinată. Modificarea medie a scorului la săptămâna 52 față de momentul includerii în studiu este semnificativ mai mare pentru Benlysta comparativ cu placebo (4,70 vs 2,46, p = 0,0006).

Analiza univariabilă și multivariabilă a criteriului final principal de evaluare în subgrupurile pre-specificate a demonstrat că cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienții cu grad mare de activitate a bolii, incluzând pacienți cu scoruri SELENA SLEDAI ≥ 10 , sau pacienți care necesitau tratament cu corticosteroizi pentru controlul bolii sau pacienți cu valori scăzute ale complementului seric.

Analiza post-hoc a identificat subgrupuri care au avut un răspuns ridicat, cum sunt acei pacienți cu valori scăzute ale complementului seric și cu anticorpi anti-ADNdc pozitivi la momentul includerii în studiu, vezi Tabelul 2 pentru rezultatele privind acest exemplu de grup cu activitate mai mare a bolii. Dintre acești pacienți, 64,5% au avut scoruri SELENA SLEDAI ≥ 10 la momentul includerii în studiu.

Tabel 2. Pacienți cu valori scăzute ale complementului seric și anticorpi anti-ADNdc pozitivi la includerea în studiu

Subgrup	Anti-ADNdc pozitivi ȘI valori scăzute ale complementului seric
----------------	---

BLISS-76 și BLISS-52 – date combinate	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
SRI – rata de răspuns la Săptămâna 52 (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Diferența observată tratament vs placebo (%)		19,8
SRI – rata de răspuns (excluzând modificările valorilor complementului seric și anticorpilor anti-ADNdc) la Săptămâna 52 (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		17,3
Puseuri severe de boală de-a lungul a 52 de săptămâni		
Pacienți care au avut un puseu sever (%)	29,6	19,0
Diferența observată tratament vs placebo (%)		10,6
Intervalul de timp până la un puseu sever [Rata de risc (ÎI 95%)]		0,61 (0,44; 0,85) (p = 0,0038)
Reducerea dozei de prednison cu ≥ 25 % față de momentul includerii în studiu până la $\leq 7,5$ mg/zi între săptămâna 40 și săptămâna 52 ^{*1} (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Diferența observată tratament vs placebo (%)		6,3
Îmbunătățirea scorului FACIT-Scala oboselii față de momentul includerii în studiu la Săptămâna 52 (media)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Diferența observată tratament vs placebo (diferența medie)		2,21
Doar studiul BLISS-76	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
SRI – rata de răspuns la Săptămâna 76 (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Diferența observată tratament vs. placebo (%)		12,1

^{1*} Dintre pacienții cu doză de prednison > 7,5 mg/zi la momentul includerii.

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 104 săptămâni, incluzând 292 pacienți (BLISS-BELIEVE) au fost studiate eficacitatea și siguranța Benlysta în asociere cu un singur ciclu de rituximab. Obiectivul principal a fost proporția subiecților cu o stare de control al bolii definită ca un scor SLEDAI-2K ≤ 2 , obținută fără imunosupresoare și cu corticosteroizi la o doză echivalentă de prednison de ≤ 5 mg/zi în Săptămâna 52. Acest lucru a fost atins în 19,4 % (n = 28/144) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab și la 16,7 % (n = 12/72) dintre pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu placebo (risc relativ estimat 1,27; 95 % ÎI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). O frecvență mai mare a evenimentelor adverse (91,7 % față de 87,5 %), evenimentelor adverse grave (22,2 % față de 13,9 %) și infecțiilor grave (9,0 % față de 2,8 %) au fost observate la pacienții tratați cu Benlysta în asociere cu rituximab, comparativ cu la Benlysta în asociere cu placebo.

Glomerulonefrită lupică

În studiul cu administrare subcutanată privind LES, descris mai sus, pacienții care au avut glomerulonefrită lupică activă severă au fost excluși; cu toate acestea, 11% dintre pacienți au avut afectare renală la momentul inițial (pe baza evaluării BILAG A sau B). A fost efectuat următorul studiu privind glomerulonefrită lupică activă.

Eficacitatea și siguranța Benlysta 10 mg/kg administrat intravenos timp de 1 oră în zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat (1:1), cu durata de 104 săptămâni, dublu orb, controlat cu placebo (BEL114054) efectuat la 448 pacienți cu glomerulonefrită lupică activă. Pacienții au avut un diagnostic clinic de LES în conformitate cu criteriile de clasificare ACR, glomerulonefrită lupică clasa III, IV, și/sau V dovedită prin biopsie și au avut boală renală activă la momentul screening-ului, necesitând tratament standard. Tratamentul standard a inclus corticosteroizi, 0 până la 3 administrări intravenoase de metilprednisolon (500-1000 mg per administrare), urmat de prednison administrat pe cale orală 0,5-1 mg/kg și zi cu o doză zilnică totală ≤ 60 mg/zi și redusă la ≤ 10 mg/zi până la săptămâna 24, cu:

- micofenolat mofetil 1-3 g/zi administrat oral sau micofenolat de sodiu 720-2160 mg/zi administrat oral pentru inducție și întreținere, sau
- ciclofosamidă 500 mg administrată intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru 6 perfuzii pentru inducție urmată de azatioprină administrată oral la o doză țintă de 2 mg/kg și zi pentru întreținere.

Acest studiu a fost realizat în Asia, America de Nord, America de Sud și Europa. Vârsta mediană a pacienților a fost de 31 de ani (interval: 18 până la 77 ani); majoritatea (88%) au fost de sex feminin.

Criteriul final principal de eficacitate a fost Răspunsul Renal Principal de Eficacitate (RRPE) în săptămâna 104 definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: raportul proteinurie:creatinurie (RPCu) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) și rata estimată de filtrare glomerulară (eRFG) ≥ 60 ml/min/1,73m² sau nicio scădere a eRFG de $> 20\%$ din valoarea înainte de acutizare.

Principalele criterii finale secundare au inclus:

- Răspuns renal complet (RRC) definit ca răspuns în săptămâna 100 confirmat printr-o măsurare repetată în săptămâna 104 a următorilor parametri: RPCu < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) și eRFG ≥ 90 ml/min/1,73m² sau nicio scădere a eRFG de $> 10\%$ față de valoarea pre acutizare.
- RRPE în săptămâna 52.
- Timpul până la un eveniment renal sau deces (eveniment renal definit ca primul eveniment de boală renală în stadiu terminal, dublarea creatinemiei, agravarea renală [definită ca proteinurie crescută și/sau afectare a funcției renale] sau utilizarea medicației interzise pentru boala renală).

Pentru criteriile finale RRPE și RRC, tratamentul cu steroizi a trebuit redus la ≤ 10 mg/zi din săptămâna 24 pentru a fi considerat un respondent. Pentru aceste criterii finale, pacienții care au întrerupt tratamentul mai devreme, care au primit medicamente interzise sau care s-au retras din studiu mai devreme au fost considerați non-respondenți.

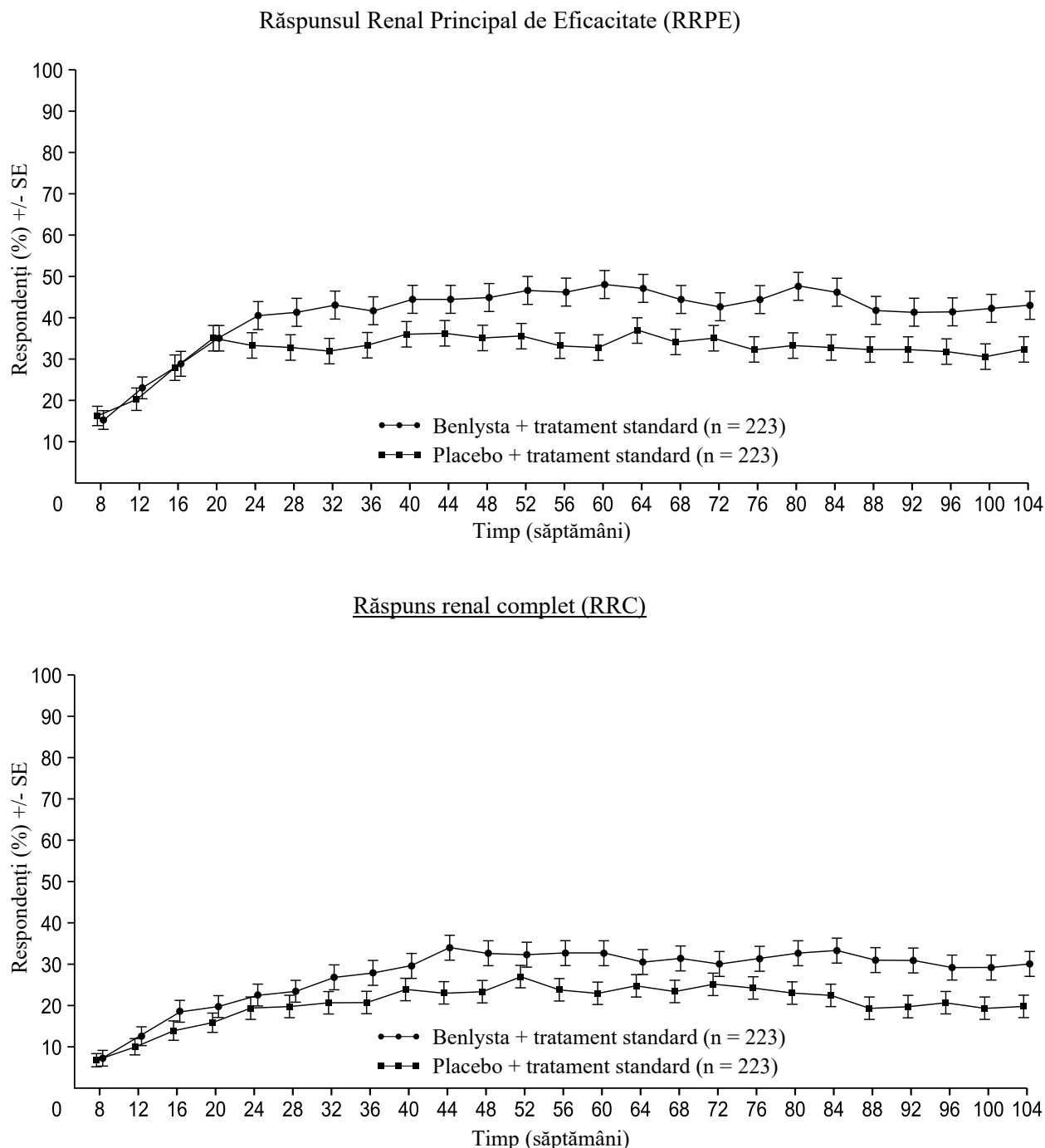
Procentul de pacienți care au obținut RRPE în săptămâna 104 a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Benlysta comparativ cu placebo. Criteriile finale secundare majore au arătat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă cu Benlysta comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabel 3. Rezultatele privind eficacitatea la pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică

Criteriul final privind eficacitatea	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Diferență observată comparativ cu placebo	Risc relativ estimat /Indice de risc comparativ cu placebo (Î 95 %)	Valoarea p
RRPE în Săptămâna 104¹ Respondenți	32,3%	43,0%	10,8%	IP 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Componente ale RRPE					
Raport proteinurie:creatinurie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	IP 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m ² sau nicio scădere a eRFG de > 20% din valoarea înainte de acutizare	50,2%	57,4%	7,2%	IP 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Fără eșec la tratament ³	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRC în săptămâna 104¹ Respondenți	19,7%	30,0%	10,3%	IP 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Componente ale RRC					
Raport proteinurie:creatinurie <500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	IP 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eRFG ≥ 90 ml/min/1,73 m ² sau nicio scădere a eRFG de > 10% din valoarea înainte de acutizare	39,9%	46,6%	6,7%	IP 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Fără eșec la tratament ³	74,4%	83,0%	8,5%	IP 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
RRPE în săptămâna 52¹ Respondenți	35,4%	46,6%	11,2%	IP 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Timpul până la un eveniment renal sau deces¹ Procentul de pacienți cu eveniment ²	28,3%	15,7%	-		
Timpul până la eveniment [Indice de risc (Î 95)]			-	IR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ RRPE în săptămâna 104 a fost analiza primară privind eficacitatea; RRC în săptămâna 104, RRPE în săptămâna 52 și timpul până la eveniment renal sau deces au fost incluse în ierarhia de testare pre-specificată. ² Atunci când au fost excluse decesele din analiză (1 pentru Benlysta; 2 pentru placebo), procentul pacienților cu un eveniment renal a fost de 15,2% pentru Benlysta comparativ cu 27,4% pentru placebo (IR = 0,51; Î 95%: 0,34; 0,78). ³ Eșecul la tratament: Pacienți care au utilizat medicație interzisă de protocol.					

Un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRPE începând cu săptămâna 24 comparativ cu placebo, iar această diferență de tratament a fost menținută până în săptămâna 104. Începând cu săptămâna 12, un procent numeric mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Benlysta au atins RRC comparativ cu placebo, iar diferența numerică a fost menținută până în săptămâna 104 (Figura 1).

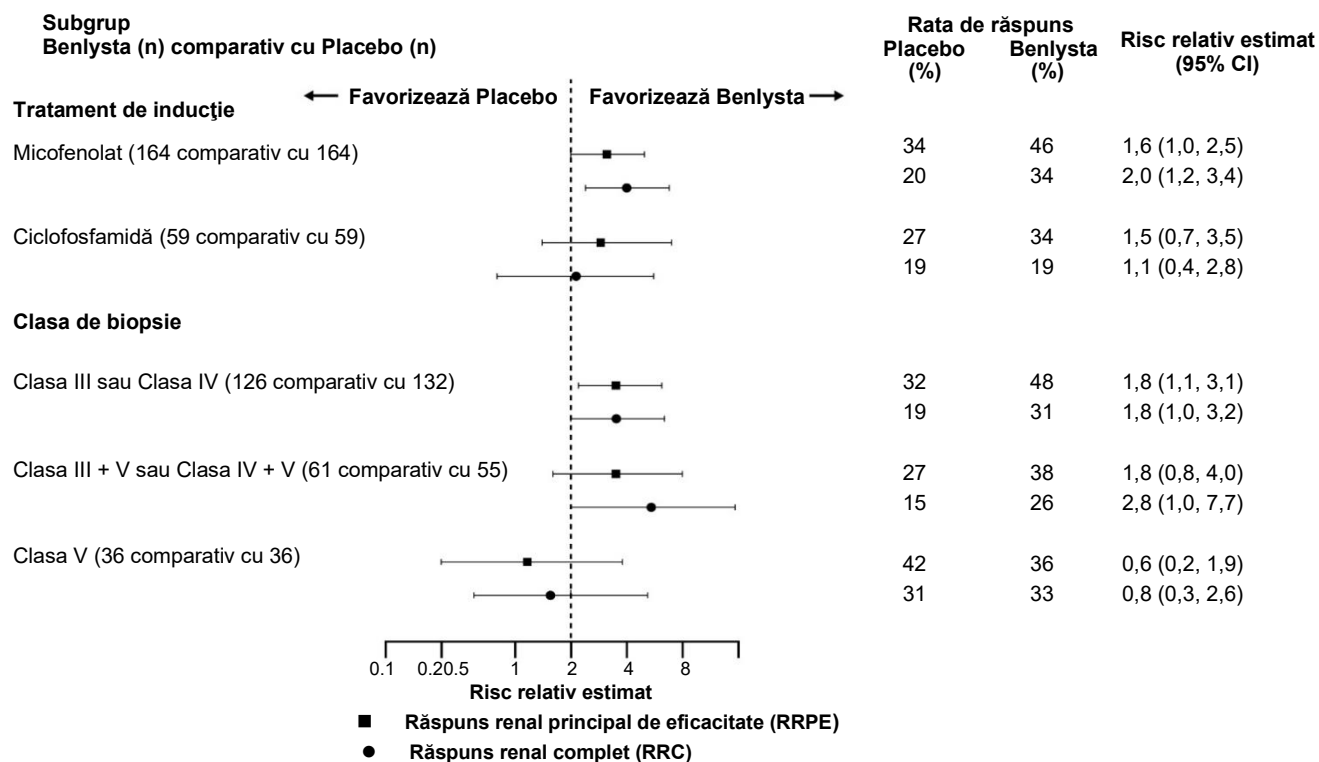
Figura 1. Ratele de răspuns la adulți cu glomerulonefrită lupică în funcție de vizită



În analizele descriptive ale subgrupurilor, criteriile finale cheie privind eficacitatea (RRPE și RRC) au fost examinate prin intermediul regimului de inducție (micofenolat sau ciclofosfamidă) și al clasei de

biopsie (clasa III sau IV, clasa III + V sau clasa IV + V sau clasa V) (Figura 2).

Figura 2. Risc relativ estimat al RRPE și RRC în Săptămâna 104 de-a lungul subgrupurilor



Vârstă și rasă

Vârsta

Nu au fost observate diferențe în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța la pacienții cu LES cu vârsta ≥ 65 ani cărora li s-a administrat Benlysta intravenos sau subcutanat comparativ cu populația generală în studiile controlate cu placebo; cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (62 pacienți pentru eficacitate și 219 pentru siguranță) nu este suficient pentru a determina dacă aceștia răspund diferit comparativ cu pacienții mai tineri.

Pacienți ce aparțin rasei negre

Benlysta a fost administrat pe cale intravenoasă la pacienți cu LES ce aparțin rasei negre în cadrul unui studiu clinic de fază III/IV randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (EMBRACE). Eficacitatea a fost evaluată la 448 de pacienți. Proporția pacienților ce aparțin rasei negre care au obținut un răspuns SRI-S2K a fost mai mare în grupul tratat cu Benlysta, însă diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în concordanță cu rezultatele din alte studii, la pacienții ce aparțin rasei negre cu grad înalt de activitate a bolii (valori scăzute ale complementului seric și anticorpi anti-ADNc pozitivi la momentul inițial, $n = 141$), răspunsul SRI-S2K a fost de 45,1% pentru Benlysta 10 mg/kg greutate corporală, comparativ cu 24,0% pentru placebo (risc relativ estimat 3,00; ÎI 95%: 1,35, 6,68).

Copii și adolescenți

LES

Siguranța și eficacitatea Benlysta au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (PLUTO) care a inclus 93 de pacienți copii și

adolescenți cu diagnostic clinic de LES conform criteriilor ACR de clasificare. Pacienții aveau LES activ, definit printr-un scor SELENA-SLEDAI ≥ 6 și prezentau autoanticorpi pozitivi la momentul includerii, la fel ca în studiile la adulți. Pacienții urmau un regim terapeutic stabil pentru LES (tratament standard), iar criteriile de includere și excludere a acestora în/din studiu au fost similare cu cele din studiile efectuate la adulți. Pacienții care aveau glomerulonefrită lupică activă severă, lupus activ sever al sistemului nervos central (SNC), imunodeficiență primară, deficiență de IgA sau infecții acute sau cronice care necesită tratament au fost excluși din studiu. Acest studiu a fost derulat în S.U.A., America de Sud, Europa și Asia. Vârsta mediană a pacienților a fost de 15 ani (interval 6-17 ani). În grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani ($n = 13$) scorul SELENA-SLEDAI variază de la 4 la 13, și grupul cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani ($n = 79$) scorul SELENA-SLEDAI variază de la 4 la 20. Majoritatea (94,6%) pacienților a fost de sex feminin. Studiul nu a fost prevăzut cu puterea necesară realizării unei comparații statistice, toate datele având caracter descriptiv.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost Indicele de răspuns LES (*SLE Responder Index*, SRI) la săptămâna 52, la fel ca în studiile cu administrare intravenoasă la adulți. Proporția pacienților copii și adolescenți care au obținut răspuns SRI a fost mai mare în grupul tratat cu Benlysta decât în cel cu placebo. Răspunsul pentru fiecare dintre componentele individuale ale criteriului a fost consecvent cu cel reprezentat de SRI (Tabelul 4).

Tabel 4. Rata de răspuns pentru copii și adolescenți la Săptămâna 52

Răspuns¹	Placebo (n=40)	Benlysta 10 mg/kg (n=53)
Indice de răspuns LES (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Risc relativ estimat (Î 95%) comparativ cu placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Componentele indicelui de răspuns LES		
Proporția pacienților cu reducere a scorului SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Risc relativ estimat (Î 95%) comparativ cu placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Proporția pacienților fără agravare conform indicelui BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Risc relativ estimat (Î 95%) comparativ cu placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Proporția pacienților fără agravare conform PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Risc relativ estimat (Î 95%) comparativ cu placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹Analizele au exclus orice subiect pentru care nu fost efectuată o evaluare la momentul inițial pentru oricare dintre componente (1 pentru placebo).

În rândul pacienților care au manifestat un puseu sever, durata mediană până la primul puseu sever a fost de 150 zile în grupul tratat cu Benlysta și de 113 de zile în grupul tratat cu placebo. Puseuri severe au fost observate la 17,0% dintre pacienții din grupul tratat cu Benlysta comparativ cu 35,0% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo, de-a lungul celor 52 de săptămâni de observație (diferența observată în funcție de = 18,0%; rata de risc = 0,36, Î 95%: 0,15, 0,86). Aceste date au fost concordante cu rezultatele din studiile cu administrare intravenoasă la adulți.

Pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului LES juvenil elaborate de Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ ACR), proporția

pacienților copii și adolescenți care a demonstrat îmbunătățiri a fost mai mare în grupul cu Benlysta decât în grupul cu placebo (Tabelul 5).

Tabel 5. Rata de răspuns PRINTO/ACR la Săptămâna 52

	Proporția pacienților cu îmbunătățire de min. 50% la nivelul a 2 dintre cele 5 componente ^{*1} și cu agravare de peste 30% a cel mult uneia dintre celelalte componente		Proporția pacienților cu îmbunătățire de min. 30% la nivelul a 3 dintre cele 5 componente ^{*1} și cu agravare de peste 30% a cel mult uneia dintre celelalte componente	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Răspuns, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Diferență observată comparativ cu placebo		25,38		25,33
Risc relativ estimat (ÎI 95%) comparativ cu placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

^{*1}Cele 5 componente PRINTO/ACR au fost modificarea procentuală la săptămâna 52-a: evaluării globale a părintelui (*Parent's Global Assessment*, Parent GA), scorului PGA, scorului SELENA-SLEDAI, proteinuriei/24 ore și a scorului domeniului funcției fizice din cadrul chestionarului PedsQL GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici în cazul administrării pe cale intravenoasă, prezentați mai jos, se bazează pe parametrii populaționali estimați pentru 563 de pacienți cu LES cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală în două studii clinice de fază III.

Absorbție

Benlysta este administrat prin perfuzie intravenoasă. Concentrațiile serice maxime de belimumab au fost în general observate la finalizarea perfuzării sau la scurt timp după aceasta. Concentrația serică maximă a fost de 313 µg/ml (intervalul: 173-573 µg/ml) bazată pe simularea profilului concentrație-timp, utilizând valorile parametrilor obișnuiți ale modelului farmacocinetic populațional.

Distribuție

Belimumab a fost distribuit în țesuturi, cu un volum de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) de 5 litri.

Metabolizare

Belimumab este o proteină a cărei cale metabolică așteptată este degradarea până la peptide de dimensiuni mici și aminoacizi individuali de către enzime proteolitice larg răspândite. Nu au fost efectuate studii clasice privind metabolizarea.

Eliminare

Concentrațiile serice de belimumab au scăzut bi-exponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție de 1,75 zile și timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 19,4 zile. Clearance-ul sistemic a fost de 215 ml/zi (interval: 69-622 ml/zi).

Studiul privind glomerulonefrita lupică

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată la 224 de pacienți adulți cu glomerulonefrită lupică cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos (Zilele 0, 14, 28 și apoi la fiecare 28 de zile până la 104 săptămâni). La pacienții cu glomerulonefrită lupică, din cauza activității bolii renale, clearance-ul belimumab a fost inițial mai mare decât cel observat în studiile pentru LES; cu toate acestea, după 24 de săptămâni de tratament și pe parcursul restului studiului, clearance-ul și expunerea la belimumab au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu LES cărora li s-a administrat Benlysta 10 mg/kg greutate corporală intravenos.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: Parametrii farmacocinetici se bazează pe parametrii individuali estimați în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale asupra a 53 de pacienți dintr-un studiu clinic derulat la copii și adolescenți cu LES. După administrarea pe cale intravenoasă a 10 mg/kg greutate corporală în zilele 0, 14, 28 și ulterior la intervale de 4 săptămâni, expunerile la belimumab pentru subiecții cu LES copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Media geometrică a C_{max} , C_{min} și valorile ASC la starea de echilibru au fost de 305 $\mu\text{g/ml}$, 42 $\mu\text{g/mL}$ și 2569 $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$ în grupa de vârstă 5-11 ani și de 317 $\mu\text{g/ml}$, 52 $\mu\text{g/ml}$ și 3126 $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$ în grupa de vârstă 12-17 ani ($n=43$).

Vârstnici: Benlysta a fost studiat la un număr limitat de pacienți vârstnici. Per ansamblu, în cadrul populației de studiu cu LES, cu administrare intravenoasă de belimumab, vârsta nu a afectat expunerea la belimumab în analiza farmacocinetică populațională. Cu toate acestea, dat fiind numărul mic de subiecți cu vârsta ≥ 65 de ani, un efect al vârstei nu poate fi exclus în totalitate.

Insuficiență renală: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței renale asupra farmacocineticii belimumab. În timpul dezvoltării clinice, Benlysta a fost studiat la pacienți cu LES și cu insuficiență renală (261 de subiecți cu insuficiență renală moderată, clearance al creatininei ≥ 30 și < 60 ml/min; 14 subiecți cu insuficiență renală severă, clearance al creatininei ≥ 15 și < 30 ml/min). Reducerea clearance-ului sistemic estimată prin modelul farmacocinetic populațional la pacienți cu valori medii pentru fiecare din categoriile de insuficiență renală raportate la pacienți cu clearance mediu al creatininei din analiza farmacocinetică populațională (79,9 ml/min) a fost de 1,4% în cazul insuficienței renale ușoare (75 ml/min), de 11,7% în cazul insuficienței renale moderate (45 ml/min) și de 24,0% în cazul insuficienței renale severe (22,5 ml/min). Deși proteinuria (≥ 2 g/zi) a crescut clearance-ul belimumab, iar scăderea clearance-ului creatininei a scăzut clearance-ul belimumab, aceste efecte s-au situat în intervalul de variabilitate așteptat. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectelor insuficienței hepatice asupra farmacocineticii belimumab. Moleculele de tip IgG1, ca de exemplu belimumab, sunt catabolizate de enzime proteolitice larg răspândite, a căror prezență nu este limitată la nivelul țesutului hepatic, fiind puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării belimumab.

Greutatea corporală/Indicele de masă corporală (IMC)

Stabilirea dozei de belimumab în funcție de greutate determină expunerea redusă în cazul pacienților subponderali (IMC $< 18,5$) și expunere crescută în cazul pacienților obezi (IMC ≥ 30). Modificările dependente de IMC ale expunerii nu au dus la modificări corespundente ale eficacității. Expunerea crescută în cazul pacienților obezi la care se administrează 10 mg/kg greutate corporală, belimumab nu a determinat o creștere globală a frecvențelor evenimentelor adverse sau a evenimentelor adverse severe comparativ cu subiecții obezi cărora li s-a administrat placebo. Cu toate acestea, s-a observat că greața, vărsăturile și diareea au apărut cu frecvențe mai mari la pacienții obezi. Niciuna dintre aceste evenimente gastro-intestinale observate la pacienții obezi nu au fost severe. Nu se recomandă ajustarea dozei la subiecții subponderali sau obezi.

Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea subcutanată

LES

Pacienții cu LES care trec de la administrarea pe cale intravenoasă a dozei de 10 mg/kg greutate corporală, la interval de 4 săptămâni, la administrarea pe cale subcutanată a dozei de 200 mg, utilizând un interval de tranziție de 1 până la 4 săptămâni, au avut concentrații serice de belimumab înaintea administrării dozei la prima doză subcutanată apropiate de concentrația minimă la starea de echilibru în cazul eventualei administrări pe cale subcutanată (vezi pct. 4.2). Pe baza simulărilor privind parametrii farmacocinetici în cadrul populației, concentrațiile medii de belimumab la starea de echilibru în cazul administrării dozei de 200 mg pe cale subcutanată în fiecare săptămână (la pacienții adulți și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și ≥ 50 kg), la interval de 10 zile (la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și între 30 și < 50 kg) sau la interval de 2 săptămâni (la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 5 și sub 18 ani și între 15 și < 30 kg) au fost similare celor obținute în cazul administrării dozei de 10 mg/kg pe cale intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

Glomerulonefrită lupică

La una până la 2 săptămâni după terminarea primelor 2 doze administrate intravenos, se estimează că pacienții cu glomerulonefrită lupică care trec de la 10 mg/kg greutate corporală administrat intravenos la 200 mg administrat subcutanat săptămânal, au concentrații plasmatice medii de belimumab similare cu cele ale pacienților cărora li se administrează 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni, pe baza simulărilor farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

La maimuțe, administrarea intravenoasă și subcutanată a determinat reducerea preconizată a numărului de limfocite B periferice și în organele limfoide, fără rezultate toxicologice asociate.

Studiile de reproducere au fost realizate la femele gravide de maimuțe cynomolgus la care s-a administrat belimumab 150 mg/kg greutate corporală în perfuzie intravenoasă (de aproximativ 9 ori expunerea maximă clinică anticipată la om) la fiecare 2 săptămâni pentru o perioadă de până la 21 de săptămâni, tratamentul cu belimumab nefiind asociat cu efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea maternă, toxicitatea legată de dezvoltare sau teratogenitate.

Observațiile legate de tratament au fost limitate la reducerea reversibilă așteptată a limfocitelor B atât la femele, cât și la puii de maimuță, precum și la reducerea reversibilă a IgM la puii de maimuță. Numărul limfocitelor B a revenit la normal după încetarea tratamentului cu belimumab în aproximativ 1 an post-partum la maimuțele adulte și până la vârsta de 3 luni de viață la puii de maimuță; nivelele de IgM la puii de maimuță expuși la belimumab *in utero* au revenit la normal până la vârsta de 6 luni.

Efectele asupra fertilității la masculi sau femele de maimuțe au fost evaluate în studiile privind toxicitatea după doze repetate cu o durată de 6 luni în care belimumab a fost administrat în doze de până la, și inclusiv, 50 mg/kg greutate corporală. Nu au fost observate modificări legate de tratament la nivelul organelor reproducătoare masculine și feminine ale animalelor mature din punct de vedere sexual. O evaluare neoficială a ciclurilor menstruale la femele nu a demonstrat nicio modificare legată de tratamentul cu belimumab.

Deoarece belimumab este un anticorp monoclonal, nu au fost efectuate studii de genotoxicitate. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate sau studii de fertilitate (la masculi sau femele).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)
Citrăt de sodiu (E331)
Zahăr
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Incompatibilități

Benlysta nu este compatibil cu glucoză 5%.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise
5 ani.

Soluția reconstituită

După reconstituire cu apă pentru preparate injectabile, soluția reconstituită, dacă nu este utilizată imediat, trebuie să fie protejată de lumina directă a soarelui și păstrată la frigider la 2°C până la 8°C.

Soluția perfuzabilă reconstituită și diluată

Soluția de Benlysta diluată în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat poate fi păstrată la 2°C până la 8°C sau la temperatura camerei (15°C până la 25°C).

Timpul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă de tip I (capacitate 5 ml), închise cu un dop din cauciuc clorobutlic siliconat și cu un sigiliu din aluminiu, conținând 120 mg pulbere.

Cutie cu: 1 flacon

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacoane din sticlă de tip I (capacitate 20 ml), închise cu un dop din cauciuc clorobutlic siliconat și cu un sigiliu din aluminiu, conținând 400 mg pulbere.

Cutie cu: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției perfuzabile din flaconul cu 120 mg

Reconstituirea

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

Lăsați flaconul să se încălzească timp de 10-15 minute la temperatura camerei (15°C - 25°C).

Se recomandă utilizarea unui ac de calibru 21-25 atunci când dopul flaconului este înțepat pentru reconstituire și diluare.

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 120 mg este reconstituit cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Jetul de apă pentru preparate injectabile trebuie direcționat spre peretele flaconului pentru a minimiza spumarea. Rotiți ușor flaconul timp de 60 de secunde. În timpul reconstituirii, lăsați flaconul la temperatura camerei (15°C până la 25°C), rotind ușor flaconul pentru 60 de secunde la fiecare 5 minute până când pulberea este dizolvată. Nu agitați. De regulă, reconstituirea este completă în 10 până la 15 minute de la adăugarea apei, dar poate dura și până la 30 de minute.

Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

Dacă se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Benlysta, nu trebuie depășite 500 rpm și flaconul trebuie rotit pentru maxim 30 de minute.

După ce reconstituirea este completă, soluția trebuie să fie opalescentă și incoloră până la slab gălbuie, și lipsită de particule. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată.

După reconstituire, un volum de 1,5 ml (ceea ce corespunde la 120 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon.

Diluarea

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat. În cazul pacienților cu greutate corporală mai mică sau egală cu 40 kg, se poate lua în considerare utilizarea unor pungi de perfuzie cu 100 ml soluție de diluare, în condițiile în care concentrația de belimumab rezultată în punga de perfuzie nu depășește 4 mg/ml.

Soluțiile intravenoase de glucoză 5% sunt incompatibile cu Benlysta și nu trebuie folosite.

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml (sau 100 ml) cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

Înainte de administrare, examinați vizual soluția de Benlysta pentru detectarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă orice particule străine sau modificări de culoare.

Timpul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

Prepararea soluției perfuzabile din flaconul cu 400 mg

Reconstituirea

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

Lăsați flaconul să se încălzească timp de 10 până la 15 minute la temperatura camerei (15°C până la 25°C).

Se recomandă utilizarea unui ac de calibru 21-25 atunci când dopul flaconului este înțepat pentru reconstituire și diluare.

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 400 mg este reconstituit cu 4,8 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Jetul de apă pentru preparate injectabile trebuie direcționat spre peretele flaconului pentru a minimiza spumarea. Rotiți ușor flaconul timp de 60 de secunde. În timpul reconstituirii, lăsați flaconul la temperatura camerei (15°C până la 25°C), rotind ușor flaconul pentru 60 de secunde la fiecare 5 minute până când pulberea este dizolvată. Nu agitați. De regulă, reconstituirea este completă în 10 până la 15 minute de la adăugarea apei, dar poate dura și până la 30 de minute.

Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

Dacă se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Benlysta, nu trebuie depășite 500 rpm și flaconul trebuie rotit pentru maxim 30 de minute.

După ce reconstituirea este completă, soluția trebuie să fie opalescentă și incoloră până la slab gălbuie, și lipsită de particule. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată.

După reconstituire, un volum de 5 ml (ceea ce corespunde la 400 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon.

Diluarea

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat.

Soluțiile intravenoase de glucoză 5% sunt incompatibile cu Benlysta și nu trebuie folosite.

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

Înainte de administrare, examinați vizual soluția de Benlysta pentru detectarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă orice particule străine sau modificări de culoare.

Timpul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

Modul de administrare

Benlysta este perfuzat pe o perioadă de 1 oră.

Benlysta nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică sau biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă a Benlysta cu alte medicamente.

Nu au fost observate incompatibilități ale Benlysta cu pungile din clorură de polivinil sau din poliolefină.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/001 1 flacon – 120 mg
EU/1/11/700/002 1 flacon – 400 mg

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(ȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(ților) substanței biologice active

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

Sau

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum al riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, măsurile detaliate mai jos:

Descriere	Data de finalizare
DAPP trebuie să furnizeze, de asemenea, un raport privind un studiu de siguranță pe termen lung, controlat, în care toți pacienții sunt urmăriți pentru o perioadă de minimum 5 ani, pe baza unui protocol agreeat cu CHMP. Registrul de siguranță va evalua incidența mortalității din orice cauze și reacțiile adverse de interes special la pacienți cu lupus eritematos sistemic. Aceste reacții adverse de interes special includ infecții severe (incluzând infecții oportuniste și LMP), tulburări psihice severe selectate și afecțiuni maligne (incluzând cancerul de piele non-melanom).	28 februarie 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE – STILOU(STILOURI) INJECTOR(INJECTOARE) PREUMPLUT(E)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E 433), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplete

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/003 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/11/700/004 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

benlysta stilou

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ – Ambalaj multiplu conținând 12 stilouri injectoare preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute) – cu chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbit 80 (E 433), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Ambalaj multiplu: 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute)

A nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

benlysta stilou

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR INTERMEDIAR

CUTIE – STILOU INJECTOR PREUMPLUT – Ambalaj multiplu conținând 12 stilouri injectoare preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute) – fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare 1 ml în stilou injector preumplut conține belimumab 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80 (E 433), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Componentă a unui ambalaj multiplu.

A nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

benlysta stilou

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benlysta 200 mg injectabil

belimumab

s.c.

Cale subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – SERINGĂ(SERINGI) PREUMPLUTĂ(E)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare 1 ml în seringă preumplută conține belimumab 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E 433), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

APĂSAȚI AICI PENTRU A DESCHIDE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/006 1 seringă preumplută

EU/1/11/700/007 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

benlysta seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benlysta 200 mg

belimumab

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține belimumab 120 mg (80 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), zahăr, polisorbat 80 (E 433)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

120 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține belimumab 400 mg (80 mg/ml după reconstituire)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), zahăr, polisorbat 80 (E 433)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/700/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

belimumab

i.v.

2. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut belimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta
3. Cum se utilizează Benlysta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benlysta
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a stiloului injector (pen-ului) preumplut

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează

Benlysta sub formă de injecție subcutanată este un medicament utilizat pentru a trata lupusul (lupus eritematos sistemic, LES) la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) și copii (cu vârsta cuprinsă între 5 ani și mai puțin de 18 ani și cu o greutate de cel puțin 15 kg), a căror boală are grad înalt de activitate în ciuda tratamentului standard. Benlysta se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente care se folosesc în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu glomerulonefrită lupică activă (inflamație a rinichilor cauzată de lupus).

Lupusul este o boală în care sistemul imunitar (sistemul care luptă împotriva infecțiilor) vă atacă propriile celule și țesuturi, cauzând inflamație și leziuni ale organelor. Aceasta vă poate afecta aproape orice organ al corpului și se presupune că implică un tip de celule albe din sânge numite *limfocite B*.

Benlysta conține **belimumab** (*un anticorp monoclonal*). Acesta reduce numărul de limfocite B din sângele dumneavoastră prin blocarea acțiunii BLYS, o proteină care ajută ca limfocitele B să trăiască mai mult și care se găsește în cantități mari la persoanele cu lupus.

Vi se va administra Benlysta precum și tratamentul dumneavoastră obișnuit pentru lupus.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta

Nu utilizați Benlysta

- dacă sunteți **alergic** la belimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*).

➔ **Consultați-vă cu medicul dumneavoastră** dacă aceasta ar putea fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați Benlysta:

- dacă aveți o **infecție** curentă sau de lungă durată sau dacă faceți des infecții. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta
- dacă intenționați să fiți **vaccinat** sau dacă ați fost vaccinat(ă) în ultimele 30 de zile. Unele vaccinuri nu trebuie administrate imediat înainte sau în timpul tratamentului cu Benlysta
- dacă lupusul de care suferiți vă afectează **sistemul nervos**
- dacă sunteți **HIV pozitiv** sau aveți **valori scăzute de imunoglobuline**
- dacă aveți sau dacă ați avut **hepatită B sau C**
- dacă ați fost supus unui **transplant de organ** sau unui **transplant de măduvă osoasă sau de celule stem**
- dacă ați avut **cancer**.
- dacă ați avut vreodată o **erupție severă pe piele** sau **descuamarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii** în timpul tratamentului cu Benlysta.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre aceste situații poate fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere inclusiv suicid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut astfel de tulburări în trecut. Dacă, în orice moment, prezentați simptome noi sau care se agravează:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Dacă vă simțiți deprimat(ă) sau vă gândiți să vă faceți rău sau să vă sinucideți, vă poate ajuta să vorbiți cu o rudă sau un prieten apropiat și să îi cereți să citească acest prospect. Îi puteți ruga să vă spună dacă îi îngrijorează anumite modificări în dispoziția sau comportamentul dumneavoastră.

Reacții cutanate severe:

Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta.

➔ **Opriti utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave pe piele descrise la pct. 4.**

Căutați simptome importante

Persoanele care iau medicamente care le afectează sistemul imunitar pot avea un risc mai mare de a dezvolta infecții, incluzând o infecție a creierului rară, dar gravă, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

➔ **Citiți informațiile cuprinse la pct. 4 „Risc crescut de infecție la nivelul creierului” din acest prospect.**

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

Copii și adolescenți

Benlysta stilou preumplut sub formă de injecție subcutanată nu este destinată utilizării la copii cu vârstă mai mică de 5 ani sau cu greutatea corporală sub 15 kg pentru tratamentul LES.

Benlysta stilou preumplut administrat subcutanat nu este destinat utilizării la copii sau adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani pentru tratamentul nefritei lupice.

Benlysta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu medicamente care vă afectează sistemul imunitar, inclusiv orice medicament care vă afectează celulele B (pentru a trata cancerul sau boli inflamatorii).

Utilizarea de astfel de medicamente în asociere cu Benlysta poate face ca sistemul dumneavoastră imunitar să fie mai puțin eficace. Acest lucru poate crește riscul dumneavoastră de a dezvolta infecții grave.

Sarcina și alăptarea

Contracepția la femei aflate la vârsta fertilă

- **Utilizați o metodă contraceptivă eficace** pe durata tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.

Sarcină

De regulă, nu se recomandă administrarea Benlysta dacă sunteți gravidă.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Benlysta.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timp ce sunteți tratată cu Benlysta, spuneți medicului dumneavoastră.

Alăptare

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Este posibil ca Benlysta să treacă în lapte. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu Benlysta în timp ce alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Benlysta poate provoca reacții adverse care vă pot scădea capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Benlysta conține polisorbat 80

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbat 80 în fiecare stilou preumplut. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are vreo alergie cunoscută.

Benlysta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se utilizează Benlysta

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Benlysta trebuie injectat sub pielea dumneavoastră urmând schema care v-a fost prescrisă de către medicul dumneavoastră.

Cât să utilizați

Lupus eritematos sistemic

Adulți

Doza recomandată este de 200 mg (conținutul complet al unui stilou injector) o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani și peste

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani și peste se bazează pe greutate, după cum este prezentat mai jos:

Greutatea corporală	Doza recomandată
50 kg sau mai mult	200 mg (conținutul complet al unui stilou) o dată pe săptămână
30 kg până la mai puțin de 50 kg	200 mg (conținutul complet al unui stilou) o dată la 10 zile
15 kg până la mai puțin de 30 kg	200 mg (conținutul complet al unui stilou) o dată la 2 săptămâni

Glomerulonefrită lupică

Exclusiv adulți

Doza recomandată poate varia. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită pentru dumneavoastră, care este fie:

- doză de 200 mg (conținutul complet al unui stilou injector) o dată pe săptămână.

sau

- doză de 400 mg (conținutul complet a două stilouri injectoare într-o zi) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. După aceasta, doza recomandată este de 200 mg (conținutul complet al unui stilou injector) o dată pe săptămână.

Dacă doriți să schimbați ziua în care vă administrați doza

Administrați o doză în noua zi (chiar dacă timpul care a trecut de la ultima doză este mai scurt decât de obicei). Continuați cu noua schemă de administrare începând din acea zi.

Injectarea Benlysta

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să injectați Benlysta. Prima dumneavoastră injecție cu Benlysta stilou injector (pen) preumplut va fi supravegheată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. După ce ați fost instruit cu privire la modul de utilizare a stiloului injector, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot decide că dumneavoastră vă puteți administra singur injecția sau că persoana care vă îngrijește poate face acest lucru. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor spune, de asemenea, ce semne și simptome să căutați atunci când utilizați Benlysta, deoarece pot apărea reacții adverse alergice grave (vezi „Reacții alergice” la pct. 4).

Pentru copiii cu vârsta sub 10 ani, stiloul preumplut Benlysta trebuie injectat de către un medic, o asistentă medicală sau un însoțitor instruit.

Injectați Benlysta sub piele în zona stomacului (abdomen) sau în partea superioară a piciorului (coapsă).

Benlysta pentru administrare subcutanată nu trebuie injectat într-o venă (*intravenos*).

Instrucțiuni privind utilizarea stiloului injector (pen) preumplut sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Benlysta decât trebuie

Dacă se întâmplă acest lucru, contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, care vă vor supraveghea pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și vor trata aceste simptome dacă va fi necesar. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul sau acest prospect.

Dacă uitați să utilizați Benlysta

Injectați doza omisă imediat ce vă amintiți. Apoi continuați cu schema obișnuită de administrare ca de obicei sau începeți o nouă schemă de administrare săptămânală începând din ziua în care ați injectat doza omisă.

Dacă nu observați că ați omis o doză până când a venit deja momentul pentru administrarea dozei următoare, în acest caz injectați numai doza următoare așa cum era planificată.

Întreruperea tratamentului cu Benlysta

Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să întrerupeți utilizarea Benlysta.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșiatice plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descumarea pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții grave pe piele au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Reacții alergice – adresați-vă imediat medicului

Benlysta poate provoca o reacție la administrarea injectabilă sau o reacție alergică (*hipersensibilitate*). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Ocazional, acestea pot fi severe (mai puțin frecvente, afectând până la 1 din 100 de persoane) și pot pune viața în pericol. Este mult mai probabil ca aceste reacții severe să apară în ziua administrării primei sau a celei de a doua doze de Benlysta, dar pot fi întârziate și să apară la câteva zile după aceea.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sau unei reacții datorate administrării injectabile, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii
- respirație șuierătoare (wheezing), dificultăți la respirație sau scurtare a respirației
- erupție trecătoare pe piele
- umflături la nivelul pielii însoțite de mâncărime sau urticarie

Rar, reacții întârziate mai puțin severe la Benlysta pot, de asemenea, să apară, de obicei la 5 până la 10 zile după administrarea unei injecții.

Acestea includ simptome cum sunt erupție cutanată trecătoare, senzație de rău, oboseală, dureri musculare, durere de cap și umflare a feței.

Dacă prezentați aceste simptome, în special dacă prezentați două sau mai multe simptome împreună:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Infecții

Benlysta vă poate face mai predispus la a dezvolta infecții, incluzând infecție la nivelul căilor urinare și la nivelul căilor respiratorii. Acestea sunt foarte frecvente și pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Unele infecții pot fi severe și, în cazuri mai puțin frecvente, pot duce la deces.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei infecții:

- febră și/sau frisoane
- tuse, probleme cu respirația
- diaree, vărsături
- senzație de arsură la urinare; urinare frecventă
- piele caldă, roșie sau dureroasă sau leziuni pe corp.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere. Depresia poate afecta până la 1 din 10 persoane, iar gândurile de sinucidere și tentativele de sinucidere pot afecta până la 1 din 100 de persoane. Dacă vă simțiți deprimat(ă), vă gândiți să vă faceți rău sau aveți alte gânduri deprimante sau sunteți deprimat și observați că vă simțiți mai rău sau manifestați simptome noi:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Risc crescut de infecție la nivelul creierului

Medicamentele care vă slăbesc sistemul imunitar, așa cum este Benlysta, vă pot expune la un risc mai mare de a dezvolta o infecție la nivelul creierului rară, dar gravă și care pune viața în pericol, numită *leucoencefalopatie multifocală progresivă* (LMP).

Simptomele de LMP includ:

- pierdere a memoriei
- dificultăți de gândire
- dificultăți la vorbire sau la mers
- pierdere a vederii.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau probleme similare care durează de mai multe zile.

În cazul în care aveți deja aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Benlysta:

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări ale acestor simptome.

Alte reacții adverse posibile:**Reacții adverse foarte frecvente**

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- infecții bacteriene (*vezi mai sus „Infecții”*)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- temperatură ridicată sau febră
- reacții la nivelul locului de injectare, de exemplu: erupții trecătoare pe piele, înroșire, mâncărime sau umflare a pielii la locul în care ați injectat Benlysta
- erupție trecătoare pe piele cu umflături și însoțită de mâncărime (urticarie), erupție trecătoare pe piele
- scădere a numărului de celule albe din sânge (poate fi observată la analize de sânge)
- infecție la nivelul nasului, gâtului sau stomacului
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- migrenă
- senzație de rău (greață), diaree.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benlysta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Fiecare stilou injector preumplut poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de cel mult 12 ore – atât timp cât medicamentul este ferit de lumină. După scoaterea de la frigider, stiloul injector **se va utiliza în interval de 12 ore sau, în caz contrar, se va arunca.**

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benlysta

Substanța activă este belimumab.

Fiecare 1 ml în stilou injector (pen) preumplut conține belimumab 200 mg.

Celelalte componente sunt clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E 433), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind polisorbitat 80 și conținutul de sodiu.

Cum arată Benlysta și conținutul ambalajului

Benlysta se prezintă sub forma a 1 ml soluție incoloră până la galben pal într-un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare.

Disponibil în cutii conținând 1 sau 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute în fiecare cutie și ambalaje multiple conținând 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (3 cutii a câte 4 stilouri injectoare preumplute).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Irlanda

Fabricantul

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Service Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Service Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Service Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Service Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a stiloului injector (pen-ului) preumplut

O dată pe săptămână: pentru adulți și pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și mai puțin de 18 ani și cu greutate corporală de 50 kg sau mai mult.

O dată la 10 zile: pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și mai puțin de 18 ani și cu greutate corporală între 30 kg și mai puțin de 50 kg.

O dată la 2 săptămâni: pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și mai puțin de 18 ani și cu greutate corporală între 15 kg și mai puțin de 30 kg.

Citiți mai întâi informațiile acestei secțiuni

Urmați aceste instrucțiuni despre cum să utilizați corect stiloul injector preumplut. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate afecta funcționarea corespunzătoare a stiloului injector preumplut. De asemenea, va trebui să fiți instruit cu privire la modul de utilizare a stiloului injector preumplut.

Benlysta se utilizează **numai pentru administrare sub piele** (*subcutanată*).

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

Păstrare

- A se păstra la frigider până la 30 minute înainte de utilizare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A **nu** se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra departe de căldură și lumina soarelui.
- A **nu** se congela. Dacă stiloul a fost înghețat, **nu utilizați** stiloul chiar dacă este dezghețat.
- A **nu** se utiliza și a **nu** se pune înapoi în frigider dacă este lăsat la temperatura camerei mai mult de 12 ore.

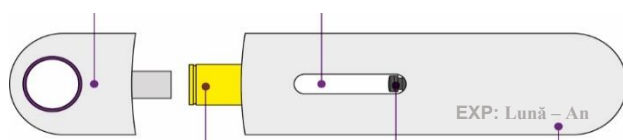
Atenționări

- Stiloul injector preumplut trebuie utilizat o singură dată și apoi aruncat.
- **Nu** împrumutați stiloul dumneavoastră injector preumplut Benlysta altei persoane.
- **Nu** agitați.
- **Nu** utilizați stiloul injector dacă v-a căzut pe o suprafață tare.
- **Nu** scoateți capacul inelului până imediat înainte de injectare.

Părțile componente ale Benlysta stilou injector preumplut

Capacul inelului

Fereastră de control

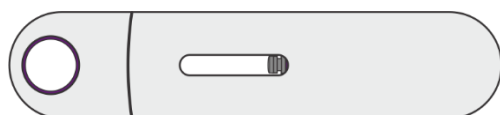


Dispozitiv auriu de protecție
(ac înăuntru)

Opritor gri

Data de
.....

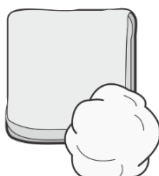
Materiale necesare pentru efectuarea injectării



Benlysta stilou (pen) preumplut



Tampon îmbibat în alcool
(nu este inclus)



Tampon din tifon sau din bumbac
(nu este inclus)

1. Pregătiți și verificați materialele necesare

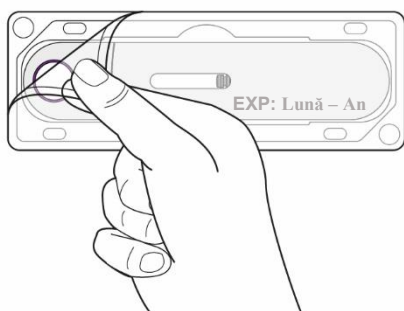
Pregătiți materialele

- Scoateți din frigider o tăviță sigilată care conține un stilou injector preumplut.
- Puneți stilourile preumplute rămase înapoi în frigider.
- Găsiți o suprafață confortabilă, bine iluminată și curată pe care să puneți la îndemână următoarele materiale:
 - Benlysta stilou injector preumplut
 - tamponul îmbibat în alcool (*nu este inclus în ambalaj*)
 - tampon din tifon sau din bumbac (*nu este inclus în ambalaj*)
 - recipient cu capac care se închide ermetic pentru aruncarea stiloului injector (*nu este inclus în ambalaj*).
- **Nu** faceți injectia dacă nu aveți toate materialele enumerate

Scoateți stiloul preumplut

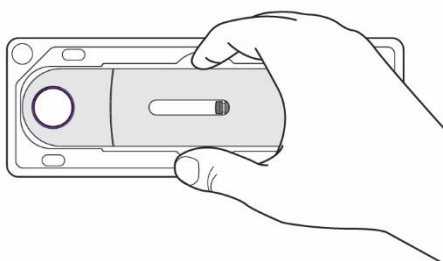
- Desprindeți folia din colțul tăvii. (*Figura 1*)

Figura 1



- Ținând partea centrală a stiloului preumplut (lângă fereastra de inspecție), scoateți cu grijă stiloul preumplut din tăviță. (Figura 2)

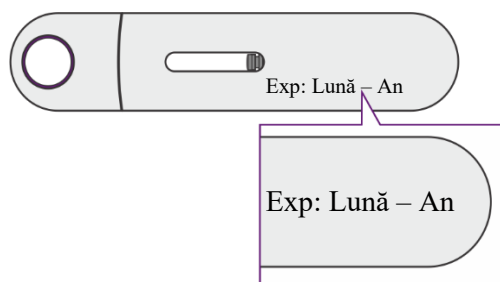
Figura 2



Verificați data de expirare

- Desprindeți învelișul tăviței și scoateți stiloul injector preumplut.
- Verificați data de expirare de pe stiloul injector preumplut. (Figura 3)

Figura 3



Nu utilizați dacă data de expirare a trecut.

2. Pregătiți și examinați stiloul injector preumplut

Permiteți-i să ajungă la temperatura camerei

- Lăsați stiloul injector la temperatura camerei timp de 30 de minute. (Figura 4) Injectarea Benlysta rece poate dura mai mult și poate fi supărătoare.

Figura 4

Așteptați 30 de minute



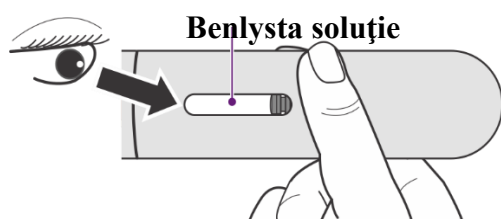
- **Nu** încălziți stiloul injector în nici un alt mod. De exemplu, nu îl încălziți în cuptor cu microunde, apă fierbinte sau lumina directă a soarelui.
- **Nu** îndepărtați capacul inelului pe parcursul acestui pas.

Examinați soluția Benlysta

- Priviți prin fereastra de control pentru a verifica dacă soluția Benlysta este incoloră până la galben pal. (*Figura 5*)

Este normal să vedeți una sau mai multe bule de aer în soluție.

Figura 3



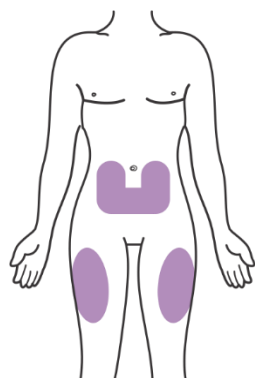
- **Nu** utilizați dacă soluția pare tulbure, are modificări de culoare sau conține particule.

3. Alegeți și curățați locul de injectare

Alegeți locul de injectare

- Alegeți un loc de injectare (abdomen sau coapsă) așa cum este ilustrat în *Figura 6*.

Figura 6

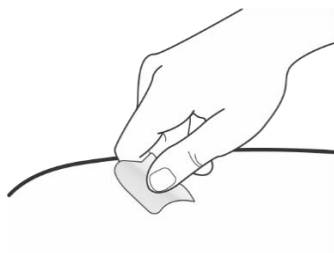


- Dacă aveți nevoie de 2 injecții pentru a finaliza doza, lăsați cel puțin 5 cm (2 inchi) între locul fiecărei injecții dacă utilizați aceeași regiune.
- **Nu** injectați exact în același loc de fiecare dată. Acest lucru este pentru a evita ca pielea să devină întărită.
- **Nu** injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită sau îngroșată.
- **Nu** injectați în zona de 5 cm (2 inci) din jurul buricului.

Curățați locul de injectare

- Spălați-vă mâinile.
- Curățați locul de injectare prin ștergere cu un tampon umezit cu alcool (*Figura 7*). Lăsați ca pielea să se usuce la aer.

Figura 7



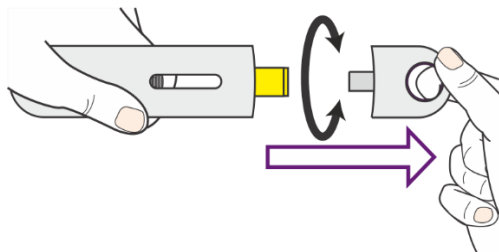
Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.

4. Pregătirea pentru injectare

Îndepărtați capacul inelului.

- **Nu** îndepărtați capacul inelului până imediat înainte de injectare.
- Îndepărtați capacul inelului prin tragere sau răsucire. Capacul inelului poate fi răsucit în sensul acelor de ceasornic sau în sens invers acelor de ceasornic. (*Figura 8*)

Figura 8

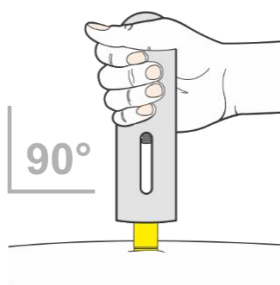


- **Nu** puneți capacul inelului la loc pe stiloul injector.

Poziționarea stiloului injector

- Țineți stiloul injector într-un mod confortabil astfel încât să puteți vedea fereastra de control. Acest lucru este important pentru a confirma administrarea completă a dozei. (*Figura 9*)

Figura 9



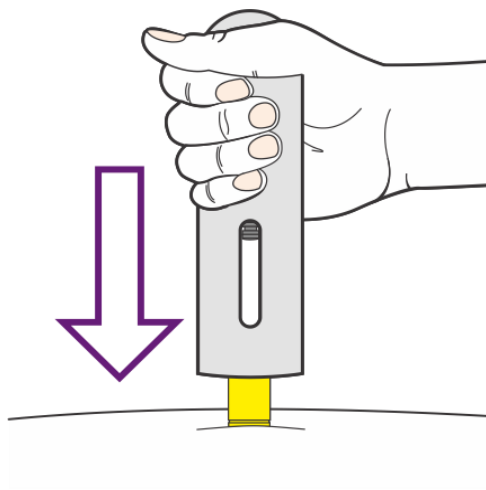
- Dacă este necesar, imobilizați locul de injectare prin tragerea sau întinderea pielii.
- Poziționați stiloul injector direct pe locul de injectare (la un unghi de 90°). Asigurați-vă că dispozitivul auriu de protecție este orizontal pe piele.

5. Injectați Benlysta

Începeți injectarea

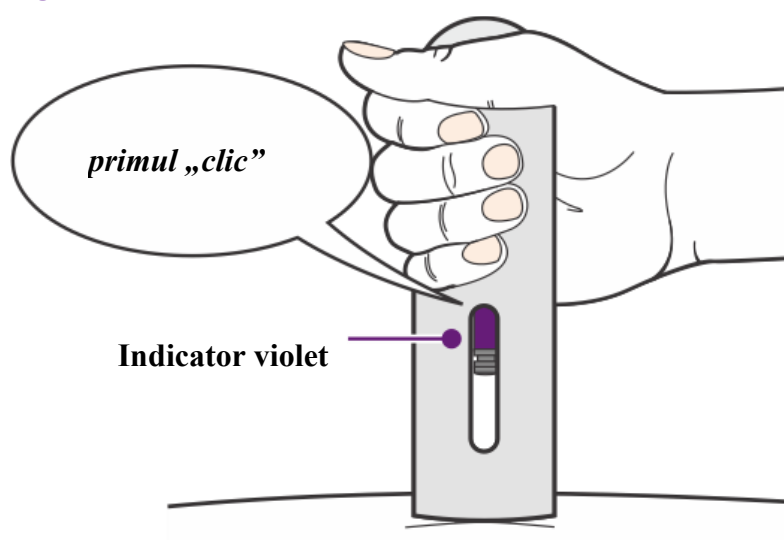
- Apăsați cu fermitate și complet stiloul injector pe locul de injectare și mențineți-l în poziție. (Figura 10)
- Acest lucru va permite introducerea acului în piele și începerea injectării.

Figura 10



Puteți auzi un prim „clic” la începutul injectării. Veți vedea prin fereastra de control că indicatorul violet începe să se deplaseze. (Figura 11)

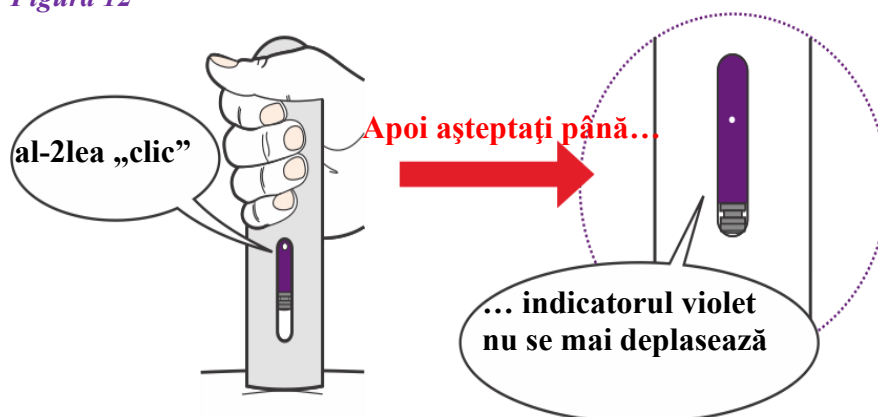
Figura 11



Finalizați injectarea

Continuați să mențineți stiloul injector poziționat în jos până când indicatorul violet nu se mai mișcă. Puteți auzi un al doilea „clic” cu câteva secunde înainte ca indicatorul violet să nu se mai deplaseze. (Figura 12)

Figura 12



Injectarea poate dura până la 15 secunde pentru a fi finalizată.

- Când injectarea este finalizată, scoateți stiloul injector din locul de injectare.

Inspectați locul injectării

Este posibil să existe o cantitate mică de sânge la locul injectării.

- Dacă este necesar, țineți apăsat pe locul de injectare un tampon din vată sau tifon.
- **Nu frecați** locul de injectare.

6. Aruncați stiloul injector utilizat

Aruncați stiloul injector utilizat

- Nu puneți capacul inelului la loc pe stiloul injector.
- Aruncați stiloul injector utilizat și capacul inelului într-un recipient cu capac care se închide ermetic.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru instrucțiuni privind eliminarea adecvată a stiloului injector utilizat sau a recipientului pentru stilouri injectoare utilizate.
- **Nu** reciclați sau aruncați stiloul injector utilizat sau recipientul pentru stilouri injectoare utilizate în deșeurile menajere.

Examinați locul de injectare

Este posibil să fie o cantitate mică de sânge la locul de injectare.

- Dacă este necesar, țineți apăsat pe locul de injectare un tampon din vată sau tifon.
- **Nu** frecați locul de injectare.

Prospect: Informații pentru utilizator

Benlysta 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută belimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta
3. Cum se utilizează Benlysta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benlysta
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a seringii preumplute

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează

Benlysta sub formă de injecție subcutanată este un medicament utilizat pentru a trata lupusul (lupus eritematos sistemic, LES) la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), a căror boală are grad înalt de activitate în ciuda tratamentului standard. Benlysta se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente care se folosesc în tratamentul adulților (18 ani și peste) cu glomerulonefrită lupică activă (inflamație a rinichilor cauzată de lupus).

Lupusul este o boală în care sistemul imunitar (sistemul care luptă împotriva infecțiilor) vă atacă propriile celule și țesuturi, cauzând inflamație și leziuni ale organelor. Aceasta vă poate afecta aproape orice organ al corpului și se presupune că implică un tip de celule albe din sânge numite *limfocite B*.

Benlysta conține **belimumab** (*un anticorp monoclonal*). Acesta reduce numărul de limfocite B din sângele dumneavoastră prin blocarea acțiunii BLYS, o proteină care ajută ca limfocitele B să trăiască mai mult și care se găsește în cantități mari la persoanele cu lupus.

Vi se va administra Benlysta precum și tratamentul dumneavoastră obișnuit pentru lupus.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benlysta

Nu utilizați Benlysta

- dacă sunteți **alergic** la belimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*).

➔ **Consultați-vă cu medicul dumneavoastră** dacă aceasta ar putea fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați Benlysta:

- dacă aveți o **infecție** curentă sau de lungă durată sau dacă faceți des infecții. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta
- dacă intenționați să fiți **vaccinat** sau dacă ați fost vaccinat(ă) în ultimele 30 de zile. Unele vaccinuri nu trebuie administrate imediat înainte sau în timpul tratamentului cu Benlysta
- dacă lupusul de care suferiți vă afectează **sistemul nervos**
- dacă sunteți **HIV pozitiv** sau aveți **valori scăzute de imunoglobuline**
- dacă aveți sau dacă ați avut **hepatită B sau C**
- dacă ați fost supus unui **transplant de organ** sau unui **transplant de măduvă osoasă sau de celule stem**
- dacă ați avut **cancer**.
- dacă ați avut vreodată o erupție severă pe piele sau descumarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii în timpul tratamentului cu Benlysta.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre aceste situații poate fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere inclusiv suicid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut astfel de tulburări în trecut. Dacă, în orice moment, prezentați simptome noi sau care se agravează:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Dacă vă simțiți deprimat(ă) sau vă gândiți să vă faceți rău sau să vă sinucideți, vă poate ajuta să vorbiți cu o rudă sau un prieten apropiat și să îi cereți să citească acest prospect. Îi puteți ruga să vă spună dacă îi îngrijorează anumite modificări în dispoziția sau comportamentul dumneavoastră.

Reacții cutanate severe:

Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta.

➔ **Opriti utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave pe piele descrise la pct. 4.**

Căutați simptome importante

Persoanele care iau medicamente care le afectează sistemul imunitar pot avea un risc mai mare de a dezvolta infecții, incluzând o infecție a creierului rară, dar gravă, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

➔ **Citiți informațiile cuprinse la pct. 4 „Risc crescut de infecție la nivelul creierului” din acest prospect.**

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

Copii și adolescenți

Benlysta Benlysta seringă preumplută sub formă de injecție subcutanată nu este destinat utilizării la copii sau adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani.

Benlysta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu medicamente care vă afectează sistemul imunitar, inclusiv orice medicament care vă afectează celulele B (pentru a trata cancerul sau boli inflamatorii).

Utilizarea de astfel de medicamente în asociere cu Benlysta poate face ca sistemul dumneavoastră imunitar să fie mai puțin eficient. Acest lucru poate crește riscul dumneavoastră de a dezvolta infecții grave.

Sarcina și alăptarea

Contracepția la femei aflate la vârstă fertilă

- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** pe durata tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.

Sarcină

De regulă, nu se recomandă administrarea Benlysta dacă sunteți gravidă.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Benlysta.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timp ce sunteți tratată cu Benlysta, spuneți medicului dumneavoastră.

Alăptare

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Este posibil ca Benlysta să treacă în lapte. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu Benlysta în timp ce alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Benlysta poate provoca reacții adverse care vă pot scădea capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Benlysta conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbate 80 în fiecare seringă preumplută. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreo alergie cunoscută.

Benlysta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se utilizează Benlysta

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Benlysta trebuie injectat sub pielea dumneavoastră în aceeași zi a fiecărei săptămâni.

Cât să utilizați

Adulți (vârsta de 18 ani și peste)

Lupus eritematos sistemic

Doza recomandată este de 200 mg (conținutul complet al unei seringi) o dată pe săptămână.

Glomerulonefrită lupică

Doza recomandată poate varia. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza potrivită pentru dumneavoastră, care este fie:

- doză de 200 mg (conținutul complet al unei seringi) o dată pe săptămână.

sau

- doză de 400 mg (conținutul complet a două seringi într-o zi) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. După aceasta, doza recomandată este de 200 mg (conținutul complet al unei seringi) o dată pe săptămână.

Dacă doriți să schimbați ziua în care vă administrați doza

Administrați o doză în noua zi (chiar dacă a trecut mai puțin de o săptămână de la ultima dumneavoastră doză). Continuați cu noua schemă de administrare săptămânală începând din acea zi.

Injectarea Benlysta

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește cum să injectați Benlysta. Prima dumneavoastră injecție cu Benlysta seringă preumplută va fi supravegheată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. După ce ați fost instruit cu privire la modul de utilizare a seringii, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot decide că dumneavoastră vă puteți administra singur injecția sau că persoana care vă îngrijește poate face acest lucru. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor spune, de asemenea, ce semne și simptome să căutați atunci când utilizați Benlysta, deoarece pot apărea reacții adverse alergice grave (vezi „Reacții alergice” la pct. 4).

Injectați Benlysta sub piele în zona stomacului (abdomen) sau în partea superioară a piciorului (coapsă).

Benlysta pentru administrare subcutanată nu trebuie injectat într-o venă (*intravenos*).

Instrucțiuni privind utilizarea seringii preumplute sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Benlysta decât trebuie

Dacă se întâmplă acest lucru, contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, care vă vor supraveghea pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și vor trata aceste simptome dacă va fi necesar. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul sau acest prospect.

Dacă uitați să utilizați Benlysta

Injectați doza omisă imediat ce vă amintiți. Apoi continuați cu schema obișnuită de administrare ca de obicei sau începeți o nouă schemă de administrare săptămânală începând din ziua în care ați injectat doza omisă.

Dacă nu observați că ați omis o doză până când a venit deja momentul pentru administrarea dozei următoare, în acest caz injectați numai doza următoare așa cum era planificată.

Întreruperea tratamentului cu Benlysta

Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să întrerupeți utilizarea Benlysta.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșii plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descumarea pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții grave pe piele au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Reacții alergice – adresați-vă imediat medicului

Benlysta poate provoca o reacție la administrarea injectabilă sau o reacție alergică (*hipersensibilitate*). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Ocazional, acestea pot fi severe (mai puțin frecvente, afectând până la 1 din 100 de persoane) și pot pune viața în pericol. Este mult mai probabil ca aceste reacții severe să apară în ziua administrării primei sau a celei de a doua doze de Benlysta, dar pot fi întâziate și să apară la câteva zile după aceea.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sau unei reacții datorate administrării injectabile, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii
- respirație șuierătoare (wheezing), dificultăți la respirație sau scurtare a respirației
- erupție trecătoare pe piele
- umflături la nivelul pielii însoțite de mâncărime sau urticarie

Rar, reacții întârziate mai puțin severe la Benlysta pot, de asemenea, să apară, de obicei la 5 până la 10 zile după administrarea unei injecții.

Acestea includ simptome cum sunt erupție cutanată trecătoare, senzație de rău, oboseală, dureri musculare, durere de cap și umflare a feței.

Dacă prezentați aceste simptome, în special dacă prezentați două sau mai multe simptome împreună:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Infecții

Benlysta vă poate face mai predispus la a dezvolta infecții, incluzând infecție la nivelul căilor urinare și la nivelul căilor respiratorii. Acestea sunt foarte frecvente și pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Unele infecții pot fi severe și, în cazuri mai puțin frecvente, pot duce la deces.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei infecții:

- febră și/sau frisoane
- tuse, probleme cu respirația
- diaree, vărsături
- senzație de arsură la urinare; urinare frecventă
- piele caldă, roșie sau dureroasă sau leziuni pe corp.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere. Depresia poate afecta până la 1 din 10 persoane, iar gândurile de sinucidere și tentativele de sinucidere pot afecta până la 1 din 100 de persoane. Dacă vă simțiți deprimat(ă), vă gândiți să vă faceți rău sau aveți alte gânduri deprimante sau sunteți deprimat și observați că vă simțiți mai rău sau manifestați simptome noi:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Risc crescut de infecție la nivelul creierului

Medicamentele care vă slăbesc sistemul imunitar, așa cum este Benlysta, vă pot expune la un risc mai mare de a dezvolta o infecție la nivelul creierului rară, dar gravă și care pune viața în pericol, numită *leucoencefalopatie multifocală progresivă* (LMP).

Simptomele de LMP includ:

- pierdere a memoriei
- dificultăți de gândire
- dificultăți la vorbire sau la mers
- pierdere a vederii.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau probleme similare care durează de mai multe zile.

În cazul în care aveți deja aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Benlysta:

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări ale acestor simptome.

Alte reacții adverse posibile:

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- infecții bacteriene (*vezi mai sus „Infecții”*)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- temperatură ridicată sau febră
- reacții la nivelul locului de injectare, de exemplu: erupții trecătoare pe piele, înroșire, mâncărime sau umflare a pielii la locul în care ați injectat Benlysta
- erupție trecătoare pe piele cu umflături și însoțită de mâncărime (urticarie), erupție trecătoare pe piele
- scădere a numărului de celule albe din sânge (poate fi observată la analize de sânge)
- infecție la nivelul nasului, gâtului sau stomacului
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- migrenă
- senzație de rău (greață), diaree.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benlysta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Fiecare seringă preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) timp de cel mult 12 ore – atât timp cât medicamentul este ferit de lumină. După scoaterea de la frigider, seringă preumplută **se va utiliza în interval de 12 ore sau, în caz contrar, se va arunca.**

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benlysta

Substanța activă este belimumab.

Fiecare 1 ml în seringă preumplută conține belimumab 200 mg.

Celelalte componente sunt clorhidrat de arginină, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbitat 80 (E 433), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi la pct. 2 pentru informații suplimentare privind polisorbitat 80 și conținutul de sodiu.

Cum arată Benlysta și conținutul ambalajului

Benlysta se prezintă sub forma a 1 ml soluție incoloră până la galben pal într-o seringă preumplută, cu capac pentru ac, pentru o singură utilizare.

Disponibil în cutii conținând 1 sau 4 seringi preumplute în fiecare cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading service Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni privind utilizarea pas cu pas a seringii preumplute

O dată pe săptămână: exclusiv adulți

Citiți mai întâi informațiile acestei secțiuni

Urmați aceste instrucțiuni despre cum să utilizați corect seringă preumplută. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate afecta funcționarea corectă a seringii preumplute. De asemenea, va trebui să fiți instruit cu privire la modul de utilizare a seringii preumplute.

Benlysta se utilizează **numai pentru administrare sub piele** (*subcutanată*).

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

Păstrare

- A se păstra la frigider până la 30 minute înainte de utilizare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A **nu** se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra departe de căldură și de lumina soarelui.
- A **nu** se congela. Dacă seringă preumplută a fost înghețată, **nu** utilizați seringă preumplută chiar dacă este dezghețată.
- A **nu** se utiliza și a **nu** se pune înapoi în frigider dacă este lăsat la temperatura camerei mai mult de 12 ore.

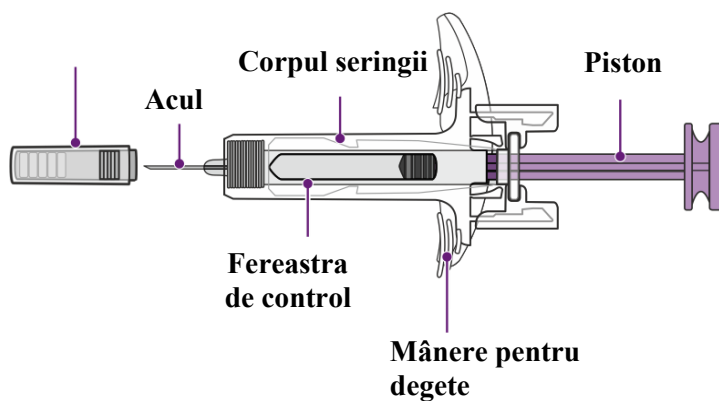
Atenționări

- Seringă preumplută trebuie utilizată o singură dată și apoi aruncată.
- **Nu** împrumutați seringă dumneavoastră preumplută Benlysta altei persoane.
- **Nu** agitați.
- **Nu** utilizați seringă dacă v-a căzut pe o suprafață tare.
- **Nu** scoateți capacul acului până imediat înainte de injectare.

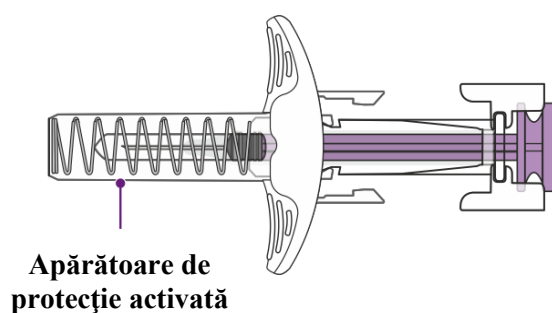
Părțile componente ale Benlysta seringă preumplută

Înainte de utilizare

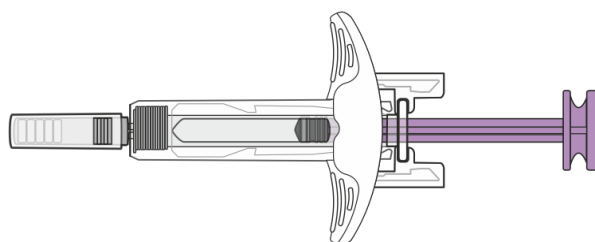
Capacul acului



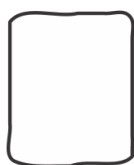
După utilizare — acul este acoperit de apărătoarea de protecție



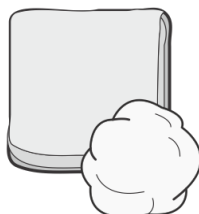
Materiale necesare pentru efectuarea injectării



Benlysta seringă preumplută



Tampon îmbibat în alcool
(nu este inclus)



Tampon din tifon sau din bumbac
(nu este inclus)

1. Pregătiți și verificați materialele necesare

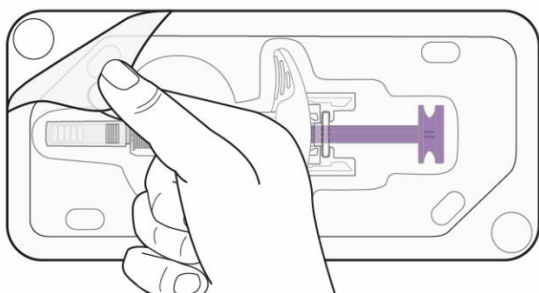
Pregătiți materialele

- Scoateți din frigider o tăviță sigilată care conține o seringă preumplută.
- Puneți seringile preumplute rămase înapoi în frigider.
- Găsiți o suprafață confortabilă, bine iluminată și curată pe care să puneți la îndemână următoarele materiale:
 - Benlysta seringă preumplută
 - tamponul îmbibat în alcool (*nu este inclus în ambalaj*)
 - tampon din tifon sau din bumbac (*nu este inclus în ambalaj*)
 - recipient cu capac care se închide ermetic pentru aruncarea seringii (*nu este inclus în ambalaj*).
- **Nu** faceți injecția dacă nu aveți toate materialele enumerate.

Scoateți seringă

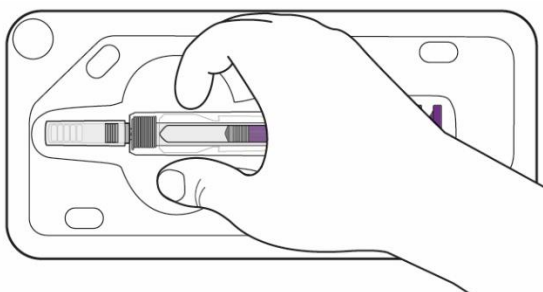
- Îndepărtați folia de pe colțul tăvii. (*Figura 1*)

Figura 1



- Ținând partea centrală a seringii preumplute (lângă fereastra de inspecție), scoateți cu grijă seringă preumplută din tavă. (*Figura 2*)

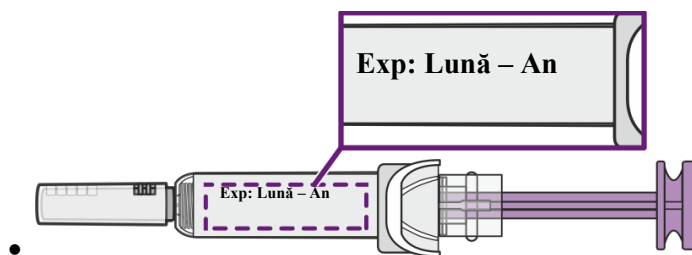
Figura 2



Verificați data de expirare

- Verificați data de expirare de pe seringă preumplută. (*Figura 1*)

Figura 3



- **Nu** utilizați dacă data de expirare a trecut.

2. Pregătiți și examinați seringă preumplută

Permiteți-i să ajungă la temperatura camerei

- Lăsați seringă la temperatura camerei timp de 30 de minute. (*Figura 4*) Injectarea Benlysta rece poate dura mai mult și poate fi supărătoare.

Figura 4

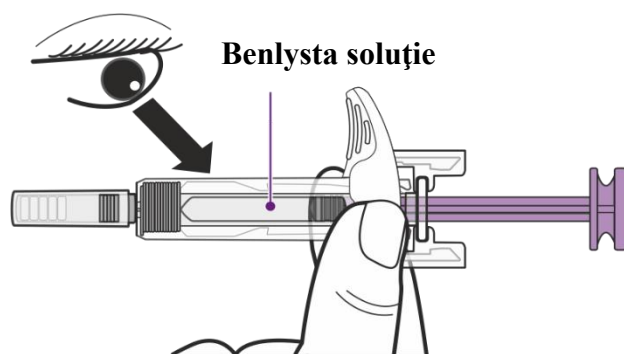


- **Nu** încălziți seringă în nici un alt mod. De exemplu, nu o încălziți în cuptor cu microunde, apă fierbinte sau lumina directă a soarelui.
- **Nu** îndepărtați capacul acului pe parcursul acestui pas.

Examinați soluția Benlysta

- Priviți prin fereastra de control pentru a verifica dacă soluția Benlysta este incoloră până la galben pal. (*Figura 5*)
 - Este normal să vedeți una sau mai multe bule de aer în soluție.

Figura 5



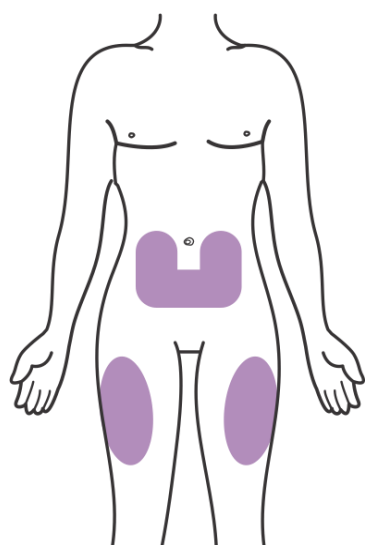
- Nu utilizați dacă soluția pare tulbure, are modificări de culoare sau conține particule.

3. Alegeți și curățați locul de injectare

Alegeți locul de injectare

- Alegeți un loc de injectare (abdomen sau coapsă) așa cum este ilustrat în *Figura 6*.

Figura 6

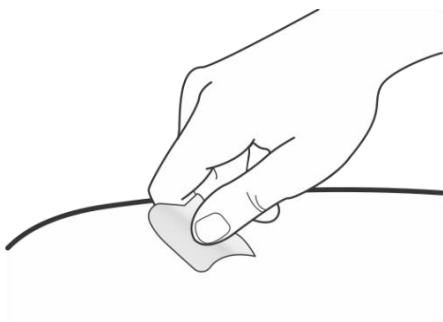


- Dacă aveți nevoie de 2 injecții pentru a finaliza doza, lăsați cel puțin 5 cm (2 inci) între locul fiecărei injecții dacă utilizați aceeași regiune.
- Nu injectați exact în același loc de fiecare dată. Acest lucru este pentru a evita ca pielea să devină întărită.
- Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită sau îngroșată.
- Nu injectați în zona de 5 cm (2 inci) din jurul buricului.

Curățați locul de injectare

- Spălați-vă mâinile.
- Curățați locul de injectare prin ștergere cu un tampon umezit cu alcool (*Figura 7*). Lăsați ca pielea să se usuce la aer.

Figura 7



- **Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.**

4. Pregătirea pentru injecție

Scoateți capacul acului

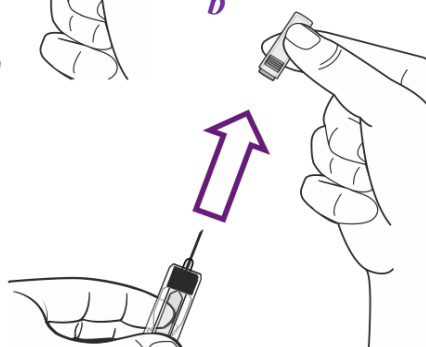
- **Nu îndepărtați capacul acului până imediat înainte de injecție.**
- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia și cu acul orientat în sens opus dumneavoastră. (*Figura 8a*)
- Îndepărtați capacul acului trăgându-l drept. (*Figura 8b*)

Figura 8

a



b



Puteți vedea o picătură de lichid la vârful acului. Acest lucru este normal.

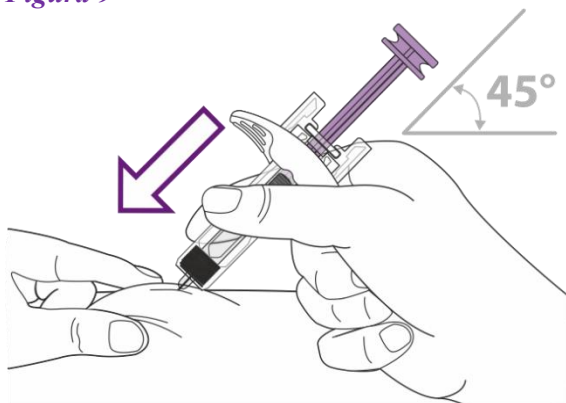
- **Nu lăsați acul să atingă nicio suprafață**
- **Nu scoateți din seringă nicio bulă de aer.**
- **Nu puneți capacul acului la loc pe seringă.**

5. Injecțați Benlysta și inspectați

Atașați acul

- Țineți seringă într-o mână.
- Utilizați mâna liberă pentru a prinde ușor pielea din jurul locului de injectare. (*Figura 9*)
- Introduceți complet acul la un unghi de (45°) în zona de piele prinsă cu mâna, folosind o mișcare asemănătoare unei săgeți.

Figura 9

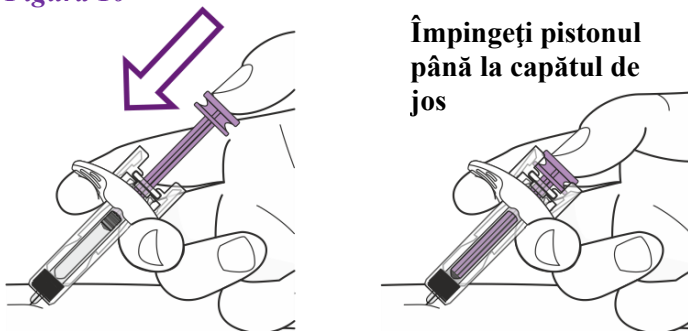


- După ce acul este complet introdus, eliberați pielea prinsă cu mâna.

Finalizați injectarea

- Împingeți pistonul până la capătul de jos până când este injectată toată soluția. (*Figura 10*)

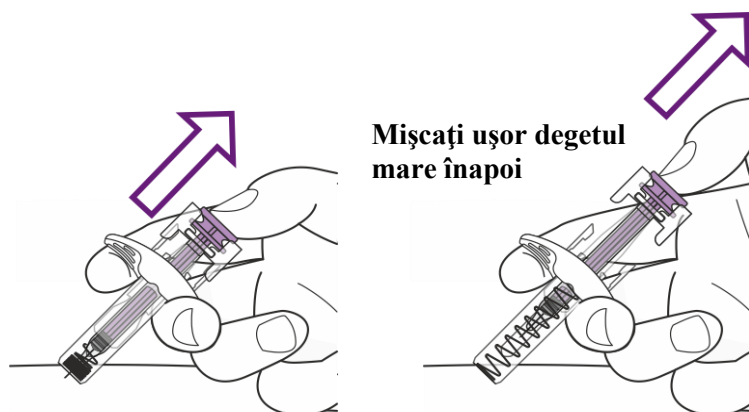
Figura 10



Țineți în continuare seringă mișcând ușor degetul mare înapoi pentru a permite pistonului să se ridice (*Figura 11*).

Acul se va retrage automat în apărătoarea de protecție a acului.

Figura 11



Examinați locul de injectare

Este posibil să fie o cantitate mică de sânge la locul de injectare.

- Dacă este necesar, țineți apăsător pe locul de injectare un tampon din vată sau tifon.
- **Nu** frecați locul de injectare.

6. Aruncați și examinați

Aruncați seringă utilizată

- Aruncați seringă utilizată și capacul acului într-un recipient cu capac care se închide ermetic.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru instrucțiuni privind eliminarea adecvată a seringii utilizate sau a recipientului pentru seringi utilizate.
- **Nu** reciclați sau aruncați seringă utilizată sau recipientul pentru seringi utilizate în deșeurile menajere.

Prospect: Informații pentru utilizator

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă belimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Benlysta
3. Cum se utilizează Benlysta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benlysta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Benlysta și pentru ce se utilizează

Benlysta sub formă de perfuzie este un medicament utilizat pentru a trata lupusul (lupus eritematos sistemic, LES) la adulți și copii (cu vârsta de 5 ani și peste), a căror boală are grad înalt de activitate în ciuda tratamentului standard. Benlysta se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente care se folosesc în tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu glomerulonefrită lupică activă (inflamație a rinichilor cauzată de lupus).

Lupusul este o boală în care sistemul imunitar (sistemul care luptă împotriva infecțiilor) vă atacă propriile celule și țesuturi, cauzând inflamație și leziuni ale organelor. Aceasta vă poate afecta aproape orice organ al corpului și se presupune că implică un tip de celule albe din sânge numite *limfocite B*.

Benlysta conține **belimumab** (*un anticorp monoclonal*). Acesta reduce numărul de limfocite B din sângele dumneavoastră prin blocarea acțiunii BLYS, o proteină care ajută ca limfocitele B să trăiască mai mult și care se găsește în cantități mari la persoanele cu lupus.

Vi se va administra Benlysta precum și tratamentul dumneavoastră obișnuit pentru lupus.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Benlysta

Nu utilizați Benlysta

- dacă sunteți **alergic** la belimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la pct. 6*).

➔ **Consultați-vă cu medicul dumneavoastră** dacă aceasta ar putea fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze Benlysta

- dacă aveți o **infecție** curentă sau de lungă durată sau dacă faceți des infecții (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta
- dacă intenționați să fiți **vaccinat** sau dacă ați fost vaccinat(ă) în ultimele 30 de zile. Unele vaccinuri nu trebuie administrate imediat înainte sau în timpul tratamentului cu Benlysta
- dacă lupusul de care suferiți **vă afectează sistemul nervos**
- **dacă** sunteți **HIV pozitiv** sau aveți **valori scăzute de imunoglobuline**
- dacă aveți sau dacă ați avut **hepatită B sau C**
- dacă ați fost supus unui **transplant de organ** sau unui **transplant de măduvă osoasă sau de celule stem**
- dacă ați avut **cancer**.
- dacă ați avut vreodată o **erupție severă pe piele** sau **descuamarea pielii, apariția de vezicule și/sau sau răni la nivelul gurii** în timpul tratamentului cu Benlysta.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre aceste situații poate fi valabilă în cazul dumneavoastră.

Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere, tentative de sinucidere inclusiv suicid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut astfel de tulburări în trecut. Dacă, în orice moment, prezentați simptome noi sau care se agravează:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Dacă vă simțiți deprimat(ă) sau vă gândiți să vă faceți rău sau să vă sinucideți, vă poate ajuta să vorbiți cu o rudă sau un prieten apropiat și să îi cereți să citească acest prospect. Îi puteți ruga să vă spună dacă îi îngrijorează anumite modificări în dispoziția sau comportamentul dumneavoastră.

Reacții cutanate severe:

Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Benlysta.

➔ **Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave pe piele descrise la pct. 4.**

Căutați simptome importante

Persoanele care iau medicamente care le afectează sistemul imunitar pot avea un risc mai mare de a dezvolta infecții, incluzând o infecție a creierului rară, dar gravă, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

➔ **Citiți informațiile cuprinse la pct. 4 „Risc crescut de infecție la nivelul creierului” din acest prospect.**

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării acestui medicament, dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de asistență medicală trebuie să înregistrați/înregistreze numărul de lot al

medicamentului Benlysta. Este recomandat să vă notați această informație pentru eventualitatea în care vi se solicită în viitor.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la:

- copii cu vârsta sub 5 ani cu LES
- copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani) cu glomerulonefrită lupică activă.

Benlysta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu medicamente care vă afectează sistemul imunitar, inclusiv orice medicament care vă afectează celulele B (pentru a trata cancerul sau boli inflamatorii).

Utilizarea de astfel de medicamente în asociere cu Benlysta poate face ca sistemul dumneavoastră imunitar să fie mai puțin eficient. Acest lucru poate crește riscul dumneavoastră de a dezvolta infecții grave.

Sarcina și alăptarea

Contracepția la femei aflate la vârsta fertilă

- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** pe durata tratamentului cu Benlysta și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.

Sarcină

De regulă, nu se recomandă administrarea Benlysta dacă sunteți gravidă.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Benlysta.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timp ce sunteți tratată cu Benlysta, spuneți medicului dumneavoastră.

Alăptare

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Este posibil ca Benlysta să treacă în lapte. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu Benlysta în timp ce alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Benlysta poate provoca reacții adverse care vă pot scădea capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Benlysta conține polisorbate 80

Benlysta 120 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: Acest medicament conține 0,6 mg de polisorbate 80 în fiecare flacon.

Benlysta 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: Acest medicament conține 2,0 mg de polisorbate 80 în fiecare flacon.

Polisorbații pot provoca reacții alergice. Informați medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii cunoscute.

Benlysta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, înainte de administrarea Benlysta, acesta este amestecat cu o soluție care conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră urmați o dietă cu conținut redus de sare.

3. Cum se utilizează Benlysta

O asistentă medicală sau un medic vă vor administra Benlysta sub formă de picătură cu picătură într-o venă (perfuzie intravenoasă) pe durata unei ore.

Adulți și copii (vârsta de 5 ani și peste)

Medicul dumneavoastră va decide asupra dozei corecte în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată este de 10 mg pentru fiecare kilogram (kg) al corpului dumneavoastră.

De obicei vi se va administra Benlysta în prima zi a tratamentului și apoi din nou după 14 și după 28 de zile mai târziu. După aceasta, Benlysta este administrat de regulă o dată la fiecare 4 săptămâni.

Medicamente administrate înaintea unei perfuzii

Medicul dumneavoastră poate decide ca înaintea administrării Benlysta să vă administreze medicamente care ajută la reducerea oricăror reacții datorate perfuzării. Acestea pot include un tip de medicament numit anti-histaminic și un medicament pentru a preveni creșterea temperaturii. Veți fi urmărit îndeaproape și dacă veți avea orice reacții, acestea vor fi tratate.

Întreruperea tratamentului cu Benlysta

Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să întrerupeți tratamentul cu Benlysta.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți utilizarea Benlysta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- pete roșii plate, în formă de țintă sau circulare pe partea superioară a corpului, adesea cu vezicule în centru, descumarea pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică). Aceste reacții grave pe piele au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Reacții alergice – adresați-vă imediat medicului

Benlysta poate provoca o reacție la administrarea în perfuzie sau o reacție alergică (*hipersensibilitate*). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Ocazional, acestea pot fi severe (mai puțin frecvente, afectând până la 1 din 100 de persoane) și pot pune viața în pericol. Este mult mai probabil ca aceste reacții severe să apară în ziua administrării primei sau a celei de a doua doze de Benlysta, dar pot fi întârziate și să apară la câteva zile după aceea.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sau unei reacții datorate administrării în perfuzie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unei asistente medicale sau mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii
- respirație șuierătoare (wheezing), dificultăți la respirație sau scurtare a respirației
- erupție trecătoare pe piele
- umflături la nivelul pielii însoțite de mâncărime sau urticarie

Rar, reacții întârziate mai puțin severe la Benlysta pot, de asemenea, să apară, de obicei la 5 până la 10 zile după administrarea unei perfuzii. Acestea includ simptome cum sunt erupție cutanată trecătoare, senzație de rău, oboseală, dureri musculare, durere de cap și umflare a feței.

Dacă prezentați aceste simptome, în special dacă prezentați două sau mai multe simptome împreună:

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Infecții

Benlysta vă poate face mai predispus la a dezvolta infecții, incluzând infecție la nivelul căilor urinare și la nivelul căilor respiratorii, și copii mai mici pot prezenta un risc crescut. Acestea sunt foarte frecvente și pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Unele infecții pot fi severe și, în cazuri mai puțin frecvente, pot duce la deces.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome ale unei infecții:

- febră și/sau frisoane
- tuse, probleme cu respirația
- diaree, vărsături
- senzație de arsură la urinare; urinare frecventă
- piele caldă, roșie sau dureroasă sau leziuni pe corp.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Depresie și risc de sinucidere

În timpul tratamentului cu Benlysta au fost raportate cazuri de depresie, gânduri de sinucidere și tentative de sinucidere. Depresia poate afecta până la 1 din 10 persoane, iar gândurile de sinucidere și tentativele de sinucidere pot afecta până la 1 din 100 de persoane. Dacă vă simțiți deprimat(ă), vă gândiți să vă faceți rău sau aveți alte gânduri deprimante sau sunteți deprimat și observați că vă simțiți mai rău sau manifestați simptome noi:

➔ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la un spital.**

Risc crescut de infecție la nivelul creierului

Medicamentele care vă slăbesc sistemul imunitar, așa cum este Benlysta, vă pot expune la un risc mai mare de a dezvolta o infecție la nivelul creierului rară, dar gravă și care pune viața în pericol, numită *leucoencefalopatie multifocală progresivă* (LMP).

Simptomele de LMP includ:

- pierdere a memoriei
- dificultăți de gândire
- dificultăți la vorbire sau la mers
- pierdere a vederii.

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau probleme similare care durează de mai multe zile.

În cazul în care aveți deja aceste simptome înainte de a începe tratamentul cu Benlysta:

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări ale acestor simptome.

Alte reacții adverse posibile:

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- infecții bacteriene (*vezi mai sus „Infecții”*)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- temperatură ridicată sau febră
- erupție trecătoare pe piele cu umflături și însoțită de mâncărime (urticarie), erupție trecătoare pe piele
- scădere a numărului de celule albe din sânge (poate fi observată la analize de sânge)
- infecție la nivelul nasului, gâtului sau stomacului
- durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- migrenă
- senzație de rău (greață), diaree.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benlysta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benlysta

- Substanța activă este belimumab.
Fiecare flacon de capacitate 5 ml conține belimumab 120 mg.
Fiecare flacon de capacitate 20 ml conține belimumab 400 mg.
După reconstituire, soluția conține belimumab 80 mg per ml.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat (E330), citrat de sodiu (E331), zahăr și polisorbitat 80 (E 433). Vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind conținutul de polisorbitat 80 și sodiu,.

Cum arată Benlysta și conținutul ambalajului

Benlysta se prezintă ca o pulbere de culoare albă până la aproape albă pentru soluție perfuzabilă, ambalată într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc siliconat și cu un sigiliu din aluminiu.

În fiecare cutie există 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

Fabricantul

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana nr. 90
I-43056 San Polo di Torile
Parma
Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

Portugal

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

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

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare – reconstituire, diluare și administrare

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria medicamentului administrat trebuie în mod clar înregistrate.

1) Cum să reconstituiți Benlysta

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice.

Lăsați flaconul să se încălzească timp de 10 până la 15 minute la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C).

Se recomandă utilizarea unui ac de calibru 21-25 atunci când dopul flaconului este înțepat pentru reconstituire și diluare.

ATENȚIONARE: Pulberea din flacoanele de capacitate 5 ml și de capacitate 20 ml se reconstituie cu volume diferite de diluent, a se vedea mai jos:

Flacon a 120 mg

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 120 mg este reconstituit cu 1,5 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Flacon a 400 mg

Flaconul de unică utilizare de Benlysta 400 mg este reconstituit cu 4,8 ml apă pentru preparate injectabile pentru a se obține o soluție cu concentrație finală de 80 mg/ml belimumab.

Cantitatea de Benlysta	Capacitatea flaconului	Volumul de diluent	Concentrația finală
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Jetul de apă pentru preparate injectabile trebuie direcționat spre peretele flaconului pentru a minimiza spumarea. Rotiți ușor flaconul timp de 60 de secunde. În timpul reconstituirii, lăsați flaconul la temperatura camerei (15°C până la 25°C), rotind ușor flaconul pentru 60 de secunde la fiecare 5 minute până când pulberea este dizolvată. Nu agitați. De regulă, reconstituirea este completă în 10 până la 15 minute de la adăugarea apei, dar poate dura și până la 30 de minute. Protejați soluția reconstituită de lumina directă a soarelui.

Dacă se utilizează un dispozitiv mecanic pentru reconstituirea Benlysta, nu trebuie depășite 500 rpm și flaconul trebuie rotit mai mult de 30 de minute.

2) Înainte de diluarea Benlysta

După ce reconstituirea este completă, soluția trebuie să fie opalescentă și incoloră până la slab gălbuie, și lipsită de particule. Totuși sunt de așteptat mici bule de aer și prezența acestora este acceptată.

Flacon a 120 mg

După reconstituire, un volum de 1,5 ml (ceea ce corespunde la 120 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon de capacitate 5 ml.

Flacon a 400 mg

După reconstituire, un volum de 5 ml (ceea ce corespunde la 400 mg belimumab) poate fi extras din fiecare flacon de capacitate 20 ml.

3) Cum să diluați soluția perfuzabilă

Medicamentul reconstituit este diluat până la 250 ml cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat. În cazul pacienților cu greutate corporală mai mică sau egală cu 40 kg, se poate lua în considerare utilizarea unor pungi de perfuzie cu 100 ml soluție de diluare, în condițiile în care concentrația de belimumab rezultată în punga de perfuzie nu depășește 4 mg/ml.

Soluțiile intravenoase de glucoză 5% sunt incompatibile cu Benlysta și nu trebuie folosite.

Dintr-o pungă de perfuzie sau flacon a 250 ml (sau 100 ml) cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat, extrageți și aruncați un volum egal cu volumul soluției reconstituite de Benlysta necesar pentru doza pacientului. Apoi adăugați volumul necesar al soluției reconstituite de Benlysta în punga de perfuzie sau în flacon. Întoarceți ușor punga sau flaconul pentru a amesteca soluția. Orice soluție rămasă neutilizată în flacoane trebuie aruncată.

Înainte de administrare, examinați vizual soluția de Benlysta pentru detectarea particulelor străine și a modificărilor de culoare. Aruncați soluția dacă se observă orice particule străine sau modificări de culoare.

Soluția reconstituită, dacă nu este folosită imediat, trebuie protejată de lumina directă a soarelui și trebuie păstrată la 2°C până la 8°C. Soluțiile diluate în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) sau soluție Ringer Lactat pot fi păstrate la 2°C până la 8°C sau la temperatura camerei (15°C până la 25°C).

Timpul total de la reconstituirea Benlysta până la finalizarea perfuzării nu trebuie să depășească 8 ore.

4) Cum să administrați soluția diluată

Benlysta este perfuzat pe o perioadă de 1 oră.

Benlysta nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Nu au fost observate incompatibilități ale Benlysta cu pungile din clorură de polivinil sau din poliolefină.
