

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Előretöltött injekciós toll

Minden előretöltött injekciós toll 200 mg belimumabot tartalmaz milliliterenként.

Előretöltött fecskendő

Minden előretöltött fecskendő 200 mg belimumabot tartalmaz milliliterenként.

A belimumab egy humán monoklonális IgG1 λ antitest, amelyet rekombináns DNS-technológiával emlős sejtvonalon (NS0) állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (injekció)

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció)

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga, pH = 6 értékű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Benlysta kiegészítő kezelésként javallott aktív fázisban levő, autoantitest pozitív szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő felnőtt betegeknek, amikor a standard terápia ellenére a betegség magas aktivitást mutat (pl. anti-dsDNS-pozitivitás és alacsony komplementszint) (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Benlysta-kezelés megkezdését és annak felügyeletét az SLE diagnózisában és kezelésében jártas orvosnak kell végeznie. Az első subcutan Benlysta injekciót egészségügyi szakember felügyelete mellett ajánlott beadni olyan helyen, amelynek adottságai szükség esetén lehetővé teszik a túlérzékenységi reakciók megfelelő kezelését. Az egészségügyi szakember megfelelő oktatást kell nyújtson a subcutan alkalmazás technikájáról, valamint a túlérzékenységi reakció jeleiről és tüneteiről (lásd 4.4 pont). A beteg beinjekciózhatja önmagának a Benlysta-t vagy beadhatja neki a gondviselője, ha az egészségügyi szakember úgy ítéli meg.

Adagolás

Az ajánlott adag 200 mg hetente egyszer subcutan beadva. Az adag nem függ a testtömegtől (lásd 5.2 pont).

A beteg állapotát folyamatosan ellenőrizni kell. Fontolóra kell venni a Benlysta-kezelés leállítását, ha 6 hónapig tartó kezelés után nem tapasztalható javulás a betegségben.

Ha egy adag kimarad, mielőbb be kell adni. Azután a beteg folytathatja a kezelést a megszokott napon, vagy megkezdhet egy új heti időrendet attól a naptól kezdve, amikor az elmaradt adagot beadta. Egy napon belül nem szükséges két dózist beadni.

Ha a beteg módosítani szeretné a heti adagolás napját, egy új adagot adhat be magának a hét újonnan kiválasztott napján. Utána attól a naptól kezdve folytathatja a heti adagolás időrendjét akkor is, ha a két adag közti időtartam átmenetileg kevesebb mint egy hét.

Áttérés az intravénás alkalmazásról a subcutan alkalmazásra

Az intravénás alkalmazásról subcutan alkalmazásra való áttéréskor az első subcutan injekciót az utolsó intravénás adag után 1-4 héttel kell beadni a betegnek (lásd 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Benlysta hatásosságát és biztonságosságát időseknél nem igazolták. A ≥ 65 éves korú betegekre vonatkozó adatok a vizsgált populáció $< 1,8\%$ -ára korlátozódnak. Ezért a Benlysta alkalmazása idős betegnél nem ajánlott, kivéve, ha az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Abban az esetben, ha a Benlysta alkalmazását idős betegeknél szükségesnek ítélik, adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A belimumabbal kis számú, vesekárosodásban szenvedő SLE-s betegnél végeztek vizsgálatot. A rendelkezésre álló információk alapján nincs szükség adagmódosításra enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mindazonáltal, az adatok hiánya miatt óvatosság ajánlott a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A Benlysta-val májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek speciális vizsgálatokat. Májkárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A subcutan alkalmazott Benlysta biztonságosságát és hatásosságát < 18 éves korú gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az előretöltött injekciós toll vagy előretöltött fecskendő csak subcutan injekciózásra használható. A javasolt beadási területek a has vagy a comb. Ha ugyanabba a területbe történik a beadás, javasolni kell a betegeknek, hogy minden héten más helyre adják be. Soha nem szabad olyan területen beadni, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy indurált.

A Benlysta előretöltött injekciós tollal vagy előretöltött fecskendővel való subcutan beadására vonatkozóan részletes útmutatás található a betegtájékoztató végén (lásd Használati útmutató lépésről lépésre)

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

A Benlysta-t az alábbi betegcsoportokban nem vizsgálták, ezért alkalmazása náluk nem ajánlott:

- súlyos, aktív, központi idegrendszeri lupus,
- súlyos, aktív lupus nephritis (lásd 5.1 pont),
- HIV-fertőzés,
- korábban lezajlott vagy jelenleg fennálló hepatitis B- vagy C-fertőzés,
- hypogammaglobulinaemia (IgG < 400 mg/dl) vagy IgA hiány (IgA < 10 mg/dl),
- a kórtörténetben szereplő, létfontosságú szerveket érintő transzplantáció, hemopoetikus őssejt/csontvelő-transzplantáció vagy vesetranszplantáció.

Egyidejű alkalmazás B-sejt elleni célzott terápiával vagy ciklofoszfamiddal

A Benlysta-t nem vizsgálták kombinációban más, B-sejt elleni célzott terápiával, illetve intravénás ciklofoszfamiddal. Óvatosan kell eljárni a Benlysta és más, B-sejt elleni célzott terápia vagy ciklofoszfamid egyidejű alkalmazásakor.

Túlérzékenység

A Benlysta subcutan vagy intravénás alkalmazásakor túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, amelyek súlyosak és halálos kimenetűek is lehetnek. Súlyos reakció esetén a Benlysta adását meg kell szakítani, és a megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont). A túlérzékenységi reakciók kockázata az első két adagnál a legnagyobb, azonban a kockázatot minden beadásnál figyelembe kell venni. A kórtörténetben szereplő többszörös gyógyszerallergia vagy jelentős túlérzékenység esetén a beteg kockázata fokozottabb lehet. Klinikailag jelentős reakciók kiújulását is megfigyelték a tünetek kezdeti megfelelő kezelését követően (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy túlérzékenységi reakciók kialakulása lehetséges a beadás napján vagy néhány nappal később is, és tájékoztatni kell őket a lehetséges jelekről és tünetekről, valamint a kiújulás lehetőségéről. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik. A beteg tájékoztatást elérhetővé kell tenni a beteg számára. Késői típusú, nem akut túlérzékenységi reakciókat is megfigyelték, köztük olyan tüneteket, mint pl. a bőrkivetés, az émelygés, a fáradtság, a myalgia, a fejfájás és az arcödéma.

Az intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos infúziós és túlérzékenységi reakciók közé tartozott az anafilaxiás reakció, bradycardia, hypotensio, angio-oedema és dyspnoe. Kérjük olvassa el a Benlysta por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Alkalmazási előírását (4.4 pont).

Fertőzések

Hatásmechanizmusa révén a belimumab növelheti a fertőzések, köztük az opportunisták fertőzések kialakulásának kockázatát. Súlyos fertőzéseket, köztük halálos kimenetű eseteket jelentettek immunszuppresszív kezelésben részesülő, SLE-ben szenvedő betegeknél, beleértve a belimumab-kezelést is (lásd 4.8 pont). Az orvosnak körültekintőnek kell lennie, amikor Benlysta alkalmazását mérlegeli súlyos vagy krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél, illetve ha a beteg kórtörténetében rekurrens infekció szerepel. A Benlysta-kezelés alatt kialakuló fertőzés esetén a betegek szoros monitorozása szükséges és gondosan mérlegelni kell az immunszuppresszív kezelést – beleértve a belimumab-kezelést – megszakítását, amíg a fertőzés megszűnik. A Benlysta alkalmazásának kockázata aktív vagy látens tuberculosisban szenvedő betegeknél nem ismert.

Depresszió és öngyilkossági késztetés

Kontrollált intravénás és subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatok során a Benlysta-t kapó betegek esetében gyakrabban jelentettek pszichiátriai rendellenességeket (depresszió, öngyilkossági gondolatok és késztetés, beleértve az öngyilkosságot is) (lásd 4.8 pont). A Benlysta-kezelés megkezdése előtt az orvosnak fel kell mérnie a depresszióra és az öngyilkosságra vonatkozó kockázatot, figyelembe véve a beteg kórtörténetét és az aktuális pszichiátriai állapotát, és a kezelés alatt is folyamatosan monitorozni kell a beteget. Az orvosnak tájékoztatnia kell a betegeket (és adott esetben a gondozóját), hogy lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal új vagy rosszabbodó pszichiátriai tünetek esetén. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen tünetek jelentkeznek, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Az SLE Benlysta-kezelése alatt progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) jelentettek. Az orvosoknak különösen figyelniük kell azokra a PML-re utaló tünetekre, amelyeket a betegek esetleg nem észlelnek (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek vagy jelek). A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell minden új vagy súlyosbodó tünetet vagy panaszt, és ha ilyen tünetek/panaszok jelentkeznek, mérlegelni kell a neurológussal történő konzultációt, illetve a PML-re vonatkozó megfelelő diagnosztikus vizsgálatok elvégzését. PML gyanúja esetén a PML kizárásáig a gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.

Immunizáció

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák a Benlysta-val egyidejűleg, illetve az azt megelőző 30 napban nem adhatók, mivel a klinikai biztonságosságot nem igazolták. Fertőzéseknek az élő vírust tartalmazó vakcinákkal oltott személyről a Benlysta-val kezelt betegekre történő másodlagos átviteléről nem állnak rendelkezésre adatok.

A belimumab hatásmechanizmusából eredően megzavarhatja az immunizációra adott választ. Ugyanakkor egy kisebb vizsgálatban, amelyben egy 23-valens pneumococcus oltásra adott választ értékelték, a Benlysta-t kapó SLE betegeknél a különböző szerotípusokra adott teljes immunválasz hasonló volt, mint az oltás idején standard immunszuppresszív kezelésben részesült betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy következtetéseket lehessen levonni más vakcinákra adott válaszokra vonatkozóan.

Korlátozott számú adat arra utal, hogy a Benlysta nincs jelentős hatással az alkalmazását megelőző immunizáció kapcsán fellépő protektív immunválasz fenntartásának képességére. Egy alvizsgálatban, a betegek egy kis csoportjában, akik korábban tetanus, pneumococcus vagy influenzaoltást kaptak, a Benlysta-kezelés után protektív szintű titer fennmaradását állapították meg.

Malignus és limfoproliferatív betegségek

Az immunmoduláns gyógyszerek, beleértve a Benlysta-t is, megnövelhetik a malignus betegségek kockázatát. Körültekintően kell eljárni, amikor olyan betegek Benlysta-val történő kezelését mérlegelik, akiknek kórtörténetében malignitás szerepel, illetve akkor, ha a kezelés folytatását mérlegelik olyan betegeknél, akiknél rosszindulatú folyamatok fejlődtek ki. Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegeknél, akiknek az elmúlt öt éven belül malignus daganatuk volt, kivéve azokat, akiknek basalsejtes vagy squamosus sejtes bőrrákjuk vagy méhnyakrákjuk van, amelyet teljesen kimetszettek vagy megfelelően kezeltek.

Nátrium-tartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat nem végeztek. Egyes CYP450 enzimek termelődését csökkentik egyes citokinek krónikus gyulladások során megemelkedett mennyiségei. Nem ismert, hogy a belimumab esetlegesen közvetett módon modulálja-e ezeket a citokineket. Nem zárható ki annak kockázata, hogy a belimumab közvetlenül csökkenti a CYP-aktivitást. A belimumab-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor meg kell fontolni azon betegek terápiás monitorozását, akiket szűk terápiás indexű CYP-szubsztrátokkal kezelnek és ahol az adagolást egyénileg határozzák meg (pl. warfarin).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Benlysta-kezelés alatt, és legalább 4 hónapig az utolsó kezelést követően.

Terhesség

A Benlysta terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Célzott vizsgálatokat nem végeztek. A várható farmakológiai hatások, azaz a B-sejtek számának csökkenése mellett a majmokkal végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatást a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Benlysta nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a várható előny indokolja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Benlysta kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve felszívódik-e szisztémásan lenyelés után. Mindazonáltal, a kéthetente 150 mg/kg-ot kapó nőtény majmok tejéből a belimumab kimutatható volt.

Tekintettel arra, hogy az anyai antitestek (IgG) kiválasztódnak az anyatejbe, ajánlott dönteni arról, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Benlysta-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A belimumab humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincs adat. Állatkísérletekben a hím és nőtény termékenységre gyakorolt hatást célzottan nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. A belimumab farmakológiájából nem lehet a fenti tevékenységeket hátrányosan befolyásoló hatásokra következtetni. A kezelték klinikai állapotát, valamint a Benlysta mellékhatás profilját számításba kell venni, amikor a beteg döntéshozatalt, motoros vagy kognitív készséget igénylő feladatok elvégzéséhez szükséges képességét megítélik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

SLE-s betegeknél a belimumab biztonságosságát három, forgalomba hozatali engedélyezés előtti, placebo-kontrollos intravénás, 1 placebo-kontrollos subcutan, valamint egy, forgalomba hozatal utáni, placebo-kontrollos intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatban értékelték.

Az alábbi táblázatban ismertetett adatok 674, SLE-s beteg Benlysta-expozíciójából származnak (10 mg/ttkg intravénásan, 1 órás időtartamon át a 0., 14., 28. napon, majd utána minden 28. napon 52 héten át adva), akik közül 472 beteget legalább 52 héten keresztül kezeltek, illetve 556 beteg

200 mg hetente egyszer subcutan, legfeljebb 52 héten át adott Benlysta-expozíciójából. A közölt biztonságossági adatok tartalmazznak néhány, 52 hétnél hosszabb ideig kezelt betegektől származó adatot is. A forgalomba hozatalt követően jelentett adatok is szerepelnek az alábbiakban.

A betegek többsége egyidejűleg egyet vagy többet kapott az alábbi, SLE-ben alkalmazott kezelések közül is: kortikoszteroidok, immunmoduláns gyógyszerek, malária ellenes készítmények, nem-szteroid gyulladásgátlók.

A Benlysta-val kezelt betegek 87%-ánál, míg a placebóval kezelték 90%-ánál jelentettek mellékhatásokat. A leggyakrabban jelentett mellékhatások (melyek a Benlysta-val kezelt és a standard terápiában részesült SLE-s betegek $\geq 5\%$ -ánál, és $\geq 1\%$ -kal nagyobb gyakorisággal fordultak elő a placebóhoz képest) a felső légúti vírusos fertőzés, bronchitis és hasmenés voltak. Azon betegek aránya, akik a mellékhatások miatt hagyták abba a kezelést, 7% volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 8% a placebót kapóknál.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a következők:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$,
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$,
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A megadott gyakoriság a bármely gyógyszerformával tapasztalt közül a legmagasabb.

Szervrendszer szerinti osztályozás	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Bakteriális fertőzések, mint például bronchitis, húgyúti fertőzés
	Gyakori	Vírusos gastroenteritis, pharyngitis, nasopharyngitis, vírusos felső légúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók*
	Nem gyakori	Anafilaxiás reakció
	Ritka	Késői típusú, nem akut túlérzékenységi reakciók
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Depresszió
	Nem gyakori	Öngyilkos viselkedés, öngyilkos gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Migrén
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hasmenés, hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	A beadás helyén jelentkező helyi reakciók**
	Nem gyakori	Angio-oedema, urticaria, bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók*, láz

*A „túlérzékenységi reakciók” több megnevezést foglal magába, beleértve az anafilaxiát, és számos tünet formájában nyilvánulhat meg, úgymint hypotensio, angio-oedema, urticaria vagy egyéb bőrkiütés, viszketés és nehézlégzés. Az „infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók” több entitást foglal magába, és számos tünet formájában nyilvánulhat meg, úgymint bradycardia, myalgia, fejfájás, bőrkiütés, urticaria, láz, hypotensio, hypertensio, szédülés és arthralgia. A tünetek átfedése miatt nem lehet minden esetben különbséget tenni a túlérzékenységi reakciók és az infúziós reakciók között.

**Csak a subcutan gyógyszerformára érvényes.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A lentebb ismertetett adatok az intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatok (csak a 10 mg/ttkg intravénás dózis esetében) és a subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálat összesített adatain

alapulnak. A pszichiátriai kórképekre vonatkozó információk a forgalomba hozatal utáni vizsgálat adatait is tartalmazzák.

Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók és túlérzékenység: Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciókat és túlérzékenységi reakciókat általában a beadás napján figyeltek meg, de akut túlérzékenységi reakciók felléphetnek a beadás után néhány nappal is. Azoknál a betegeknél magasabb lehet a kockázat, akik kórtörténetében többszörös gyógyszerallergia vagy jelentős túlérzékenység fordult elő.

Az intravénás alkalmazás utáni három napon belül fellépő infúziós reakciók és a túlérzékenységi reakciók előfordulása a Benlysta-val kezelt csoportban 12%, a placebót kapóknál 10% volt, a kezelés tartós felfüggesztése pedig sorrendben 1,2%, illetve 0,3% esetében vált szükségessé.

Az injekció beadását követő szisztémás és túlérzékenységi reakciók a subcutan beadás utáni, 3 napon belüli előfordulási gyakorisága 7% volt a Benlysta-t kapó betegek csoportjában, és 9% a placebót kapók csoportjában. A Benlysta subcutan alkalmazásához kapcsolódó, klinikailag jelentős, és a kezelés végleges abbahagyását szükségessé tevő túlérzékenységi reakciókat a Benlysta-t kapó betegek 0,2%-ánál jelentettek, míg a placebót kapóknál egyénél sem.

Fertőzések: Az intravénás és subcutan vizsgálatokban a fertőzések teljes incidenciája 63% volt mind a Benlysta-val kezelt, mind placebót kapók csoportjában. A Benlysta-val kezelt betegek legalább 3%-ánál, és a placebóval kezeltékhez képest legalább 1%-kal gyakrabban előforduló fertőzések a következők voltak: vírusos felső légúti fertőzés, bronchitis és bakteriális húgyúti fertőzés. A Benlysta-val vagy placebóval kezelt betegek egyaránt 5%-ánál fordult elő súlyos fertőzés, ezek közül 0,4% súlyos opportunist fertőzés volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 0% a placebót kapók csoportjában. A kezelés megszakításához vezető fertőzés a Benlysta-val kezelt betegek 0,7%-ánál, míg a placebóval kezelték 1,5%-ánál fordult elő. Némelyik fertőzés súlyos vagy halálos kimenetelű volt.

Pszichiátriai kórképek: A forgalomba hozatali engedélyezés előtti, intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatokban a 10 mg/ttkg Benlysta-t kapó betegek 1,2%-ánál (8/674), illetve a placebót kapó betegek 0,4%-ánál (3/675) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatásokat. Súlyos depressziót a 10 mg/ttkg Benlysta-t kapó betegek 0,6%-ánál (4/674), illetve a placebót kapó betegek 0,3%-ánál (2/675) jelentettek. A Benlysta-val kezelt betegeknél két öngyilkosság fordult elő (beleértve egy, 1 mg/ttkg Benlysta-t kapó beteget).

Egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollós, forgalomba hozatal utáni, 10 mg/ttkg intravénás Benlysta adaggal végzett klinikai vizsgálatban a Benlysta-t kapó betegek 1,0%-ánál (20/2002), illetve a placebót kapó betegek 0,3%-ánál (6/2001) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatásokat. Súlyos depressziót a Benlysta-t kapó betegek 0,3%-ánál (7/2002), illetve a placebót kapó betegek < 0,1%-ánál (1/2001) jelentettek. A súlyos öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés, illetve az öngyilkos szándék nélküli önkárosítás összesített előfordulási gyakorisága 0,7% (15/2002) volt a Benlysta-t kapó csoportban, míg 0,2% (5/2001) a placebo-csoportban. Öngyilkosságot nem jelentettek egyik csoportból sem.

Az intravénás adagolással végzett vizsgálatokból nem zárták ki azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében szerepelt pszichiátriai kórkép.

A subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatban, amelyből kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében szerepelt pszichiátriai kórkép, a Benlysta-t kapó betegek 0,2%-ánál (1/556) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatást, míg a placebót kapó betegeknél nem jelentettek ilyen mellékhatást. Egyik csoportban sem volt súlyos depresszióhoz kötődő mellékhatás vagy öngyilkosság.

Leukopenia: A Benlysta-val kezelt csoportban 3%, a placebót kapók csoportjában 2% volt a mellékhatásként jelentett leukopenia előfordulása.

A beadás helyén jelentkező reakciók: A subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatban a beadás helyén jelentkező reakciók gyakorisága 6,1% (34/556) volt a Benlysta-t kapó és 2,5% (7/280) a placebót kapó betegeknél. Ezek a a beadás helyén jelentkező reakciók (leggyakrabban fájdalom,

erythema, haematoma, pruritus és induratio) enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. Ezek többsége nem tette szükségessé a gyógyszer adásának abbahagyását.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

A Benlysta túlادagolására vonatkozóan kevés a klinikai tapasztalat. A túlادagolási esetekkel összefüggésben jelentett mellékhatások összhangban vannak a belimumab esetében várhatókkal.

Két, legfeljebb 20 mg/kg-os dózist adva 21 napos különbséggel intravénás infúzióban, embereknél a mellékhatások előfordulási gyakoriságában, illetve súlyosságában nem figyeltek meg növekedést az 1, 4 vagy 10 mg/kg adagokhoz képest.

Véletlen túlادagolás esetén a betegeket gondosan meg kell figyelni, és szükség esetén szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunsuppressansok, ATC kód: L04AA26

Hatásmechanizmus

A belimumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest, mely a szolubilis humán B-lymphocytá-stimulátor proteinre (BLyS, vagy más néven BAFF, ill. TNFSF13B) specifikus. A belimumab megakadályozza a szolubilis BLyS (B-sejt túlélési faktor) kötődését a B-sejteken levő receptoraihoz. A belimumab nem közvetlenül, hanem a BLyS megkötésével kapcsolódik a B-sejtekhez. A belimumab gátolja a B-sejtek túlélését, köztük az autoreaktív B-sejteket, és csökkenti a B-sejtek immunglobulint termelő plazmasejteké történő differenciálódását.

SLE-ben és más autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél a BLyS-szint megemelkedik. Összefüggés van az SLE betegség aktivitása és a BLyS plazmaszintje között. A BLyS szintjének relatív szerepe az SLE patofiziológiájában nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A Benlysta-t kapó betegeknél 11%-kal csökkentek, míg a placebót kapóknál 0,7%-kal emelkedtek a medián IgG-szintek az 52. héten.

Azoknál a betegeknél, akiknél anti-dsDNS antitestek voltak kimutathatók a vizsgálat kezdetén, az 52. héten a medián anti-dsDNS antitest-szintek a Benlysta-val kezelt betegeknél 56%-kal, míg a placebót kapóknál 41%-kal csökkentek. Azoknál a betegeknél, akiknél anti-dsDNS antitestek voltak kimutathatók a vizsgálat kezdetén, az 52. hétre a Benlysta-val kezelt betegek 18%-a anti-dsDNS negatívvá vált, míg a placebóval kezeltéknél ez az arány 15% volt.

Alacsony komplementszinttel rendelkező betegeknel az 52. hétre a C3 és C4 normalizálódását a Benlysta-val kezelt betegek 42% és 53%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 21% és 20%-ánál figyelték meg.

A Benlysta az 52. hétre jelentősen csökkentette a keringésben lévő összes, tranzicionális, naiv és SLE B-sejtek, valamint a plazmasejtek számát. A naiv és tranzicionális B-sejtek, valamint az SLE B-sejtek alcsoport csökkenése már a 8. héten is észlelhető volt. A memóriasejtek száma kezdetben megnőtt, majd lassan csökkenve közelítette a kiindulási értéket az 52. hétre.

A hosszú távú intravénás Benlysta-kezelés B-sejtszámra valamint az IgG-szintekre gyakorolt hatását egy nem kontrollos, kiterjesztéses vizsgálat során vizsgálták. Hét és fél év kezelést követően (beleszámítva a 72 hetes fő vizsgálatot is), a különböző B-sejt alcsoportoknál a sejtszám jelentős és tartós csökkenését figyelték meg, ami a naiv B-sejtek esetében 87%-os, a memória B-sejtek esetében 67%-os, az aktivált B-sejtek esetében 99%-os, míg a plazmasejtszámok esetében 92%-os medián csökkenést jelentett a több mint 7 éves kezelést követően). Hozzávetőleg 7 év után az IgG-szintek 28%-os medián csökkenését észlelték, egyúttal a résztvevők 1,6%-ánál az IgG-szintek 400 mg/dl alá történő csökkenését tapasztalták. A vizsgálat időtartama alatt a jelentett nemkívánatos események előfordulási gyakorisága általánosságban változatlan vagy csökkenő volt.

Immunogenitás

A subcutan vizsgálatban, ahol több mint 550 SLE-ben szenvedő beteg szérummintáját elemezték, nem mutattak ki belimumab-ellenes antitesteket a 200 mg belimumabbal végzett subcutan kezelés alatt vagy után.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Subcutan injekció

A subcutan alkalmazott Benlysta hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos. 52 hetes fázis III vizsgálatban (HGS1006-C1115, BEL112341) értékelték 836, az American College of Rheumatology kritériumrendszere alapján klinikailag diagnosztizált felnőtt SLE-s betegnél. A bevont betegeknek aktív SLE betegségük volt, definíció szerint szűréskor a SELENA-SLEDAI pontrendszer szerinti érték ≥ 8 , és az anti-nukleáris antitest (ANA vagy anti-dsDNA) teszt eredménye pozitív (ANA titer $\geq 1:80$ és/vagy pozitív anti-dsDNS [≥ 30 E/ml]) volt. A betegeket stabil SLE kezelési séma (standard kezelés) szerint kezelték, amely kortikoszteroidokat, malária elleni készítményeket, NSAID-okat vagy más immunosuppresszív szereket tartalmazott (monoterápiában vagy kombinációban). A súlyos, aktív központi idegrendszeri lupusban vagy súlyos, aktív lupus-nephritisben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

Ezt a vizsgálatot az USA-ban, Dél-Amerikában, Európában és Ázsiában végezték. A betegek átlagéletkora 37 év volt (18 és 77 éves tartományban), és a többségük (94%) nő volt. A betegek kezelésének alapját a következő gyógyszerek alkották: kortikoszteroidok (86%; $> 7,5$ mg/nap prednizzonnal egyenértékű adag - 60%), immunosuppresszív szerek (46%) és malária elleni készítmények (69%). A betegeket 2:1 arányban randomizálták 52 héten át, hetente egyszer, subcutan 200 mg belimumabot és placebót kapó csoportba.

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 62,2%-ánál a betegség aktivitása nagy volt (SELENA SLEDAI pontrendszer szerinti érték ≥ 10), a betegek 88%-át mucocutan, 78%-át csont- és izomrendszeri, 8%-át hematológiai, 12%-át vese- és 8%-át vascularis érintettség jellemezte.

Az elsődleges hatásossági végpont egy több összetevőből álló végpont volt (SLE Responder Index), amely a választ úgy határozta meg, hogy az 52. héten a kiindulási állapothoz viszonyítva az alábbi kritériumok mindegyike teljesül:

- ≥ 4 pont csökkenés a SELENA-SLEDAI pontrendszer szerint, és
- nincs új, a British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) szerinti A szervi pontszám, vagy 2 új BILAG B szervi pontszám, és
- nincs a Physician's Global Assessment (PGA) pontszám szerinti rosszabbodás ($< 0,3$ pont emelkedés).

Az SLE Válaszadási Index az SLE betegség aktivitásának javulását méri, ami bármely szervrendszert vagy a betegek általános állapotát érintő állapotromlás nélkül következik be.

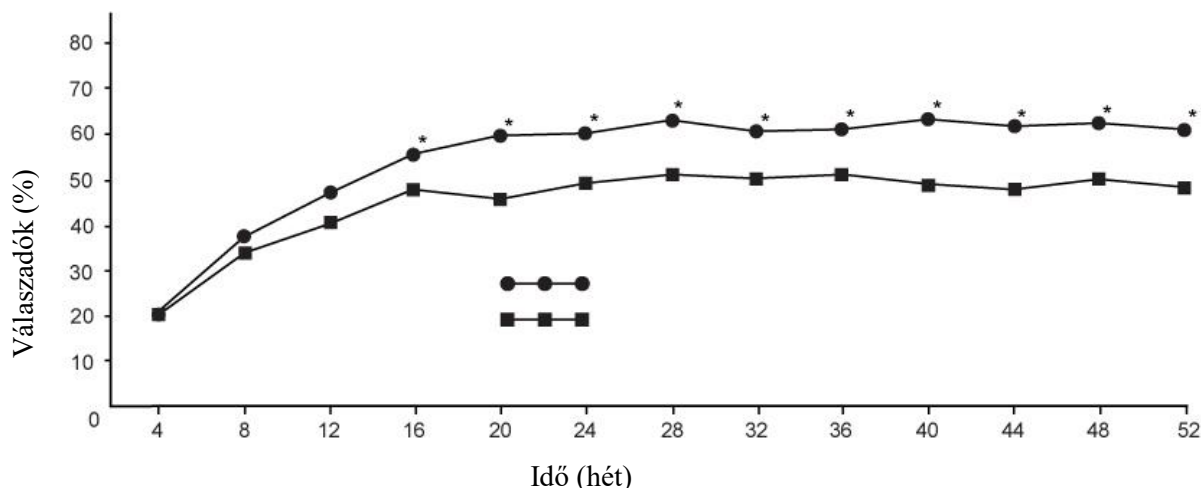
1. táblázat: Válaszadási arány az 52. héten

Válasz	Placebo (n = 279)	Benlysta hetente 200 mg (n = 554)
SLE válaszadási index	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek		12,98%
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,68 (1,25, 2,25)
Az SLE válaszadási index elemei		
A betegek százalékos aránya, akiknél a SELENA-SLEDAI pontszám csökkenése ≥ 4	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
A betegek százalékos aránya, akiknél a BILAG index nem romlott	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
A betegek százalékos aránya, akiknél a PGA érték nem romlott	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

Az összes betegnél standard terápiát alkalmaztak.

A kezelési csoportok közti különbségek láthatóvá váltak a 16. hétre, és az 52. hétig végig fennmaradtak (1. ábra).

1. ábra Az SRI válaszadók aránya vizitenként



Az SLE aktiválódását a módosított SELENA SLEDAI SLE Flare Index alapján határozták meg. Az első fellángolás kockázata a Benlysta-val kezelt betegek csoportjában 22%-kal csökkent az 52 hetes megfigyelési időszakban a placebo-t kapók csoportjához képest (relatív hazard = 0,78, $p = 0,0061$). A Benlysta-val kezelt betegeknél az első fellángolásig eltelt medián idő hosszabb volt, mint a placebóval kezelt csoportban (190 vs. 141 nap). Súlyos fellángolást a Benlysta-val kezelt csoport 10,6%-ánál észleltek az 52 hétig tartó megfigyelési időszak alatt, szemben a placebo-csoport 18,2%-ával (a megfigyelt kezelési különbség -7,6%). A súlyos fellángolás kockázata a Benlysta-val kezelt betegek csoportjában 49%-kal csökkent az 52 hetes megfigyelési időszakban a placebo-t kapók csoportjához képest (relatív hazard = 0,51, $p = 0,0004$). A Benlysta-val kezelt betegeknél az első súlyos fellángolásig eltelt medián idő hosszabb volt, mint a placebóval kezelt csoportban (171 vs. 118 nap).

A vizsgálat elkezdésekor több mint 7,5 mg/nap prednizont (vagy azzal egyenértékű gyógyszert) kapó betegek aránya, akiknél a 40.-től az 52. hétig terjedő időszakban az átlag szteroid dózist a kiindulási értékhez képest legalább 25%-kal csökkentették $\leq 7,5$ mg/nap prednizonnak megfelelő dózisa, 18,2% volt a Benlysta-t kapó betegek csoportjában, míg 11,9% a placebo-t kapókban ($p = 0,0732$).

A Benlysta a fáradtság tekintetében javulást mutatott a placebóval szemben, amit a FACIT-Fatigue skála szerint mértek. Az 52. héten a kiindulási értékhez képest a pontszám korrigált átlagos változása jelentősen nagyobb volt a Benlysta-val kezelt csoportban, mint a placebo-t kapóknál (4,4 vs 2,7, $p = 0,0130$).

Az elsődleges végpont elemzése azt mutatta, hogy a legnagyobb javulás azoknál a betegeknél volt, akiknél a kiindulásnál a betegség aktivitása magas volt, beleértve azokat, akiknél a SELENA SLEDAI pontszám ≥ 10 volt, vagy akiknek betegségük kezeléséhez szteroidokra is szükség volt, vagy akiknél a komplement szint alacsony volt.

Egy további, korábban azonosított, szerológiai aktív csoport, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a komplement szint alacsony volt és anti-dsDNA pozitívak voltak, szintén magasabb relatív választ mutatott, az ezen magasabb betegség aktivitású csoportra vonatkozó értékeket lásd a 2. táblázatban.

2. táblázat: Betegek, akiknél a kiindulási komplementszint alacsony és anti-dsDNS pozitívak

Alcsoport	Anti-dsDNS-pozitív ÉS alacsony komplementszint	
	Placebo	Benlysta heti 200 mg
SRI válaszadási arány az 52. héten (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		17,41
A tünetek súlyos fellángolása 52 hét alatt	(n = 108)	(n = 248)
Betegek, akiknél súlyos fellángolás fordult elő (%)	31,5	14,1
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		17,4
A súlyos fellángolásig eltelt idő [relatív hazard (95%-os CI)]		0,38 (0,24, 0,61) (p < 0,0001)
A prednizon $\geq 25\%$ -os csökkentése a kiindulási értékről $\leq 7,5$ mg/nap-ra a 24.-52. héten* (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		9,3
FACIT-fatigue pontszám javulása a kiindulási értékhez képest az 52. héten (átlag)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (medián különbség)		2,1

*Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási prednizon adag > 7,5 mg/nap volt.

Életkor és a rassz

Túl kevés ≥ 65 éves korú, illetve fekete bőrű/afro-amerikai beteget vontak be a subcutan Benlysta-val végzett kontrollós klinikai vizsgálatokba ahhoz, hogy megfelelő következtetéseket lehessen levonni az életkor vagy a rassz klinikai eredményekre gyakorolt hatásait illetően.

Intravénásan alkalmazott Benlysta biztonságosságát és hatásosságát vizsgálták fekete bőrű betegeknél. A jelenleg rendelkezésre álló adatok a Benlysta 120 mg és 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerforma Alkalmazási előírásában kerülnek bemutatásra.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a subcutan alkalmazott Benlysta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően SLE-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbiakban felsorolt subcutan farmakokinetikai paraméterek 661 vizsgálati alany populációs paramétereinek becslésén alapulnak, akik közül 554 SLE beteg és 107 egészséges vizsgálati alany volt, és akiket subcutan kaptak Benlysta-t.

Felszívódás

A Benlysta előretöltött injekciós toll és előretöltött fecskendő subcutan injekció formájában kerül beadásra.

A subcutan beadást követően a belimumab biohasznosulása kb. 74% volt. A subcutan alkalmazás során a dinamikus egyensúlyi állapotú expozíció hozzávetőleg 11 hetes subcutan alkalmazás után alakult ki. A belimumab maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) a dinamikus egyensúlyi állapotban 108 µg/ml volt.

Eloszlás

A belimumab hozzávetőleg 5 liter teljes egyensúlyi megoszlási térfogattal (V_{ss}) oszlott el a szövetekben.

Biotranszformáció

A belimumab egy fehérje, amelynél a várható metabolikus út a kis peptidekké és aminosavakká történő lebontás, a mindenütt előforduló proteolitikus enzimek segítségével. Klasszikus biotranszformációs vizsgálatokat nem végeztek.

Elimináció

Subcutan alkalmazást követően a belimumab terminális felezési ideje 18,3 nap volt. Szisztémás clearance-e 204 ml/nap volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők: Gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok a Benlysta subcutan alkalmazásáról.

Idősek: A Benlysta-t korlátozott számú idős betegnél vizsgálták. A subcutan populációs farmakokinetikai elemzések szerint az életkor nem volt hatással a belimumab expozíciójára. Mindazonáltal, tekintettel a ≥ 65 éves korú betegek kis számára, az életkor hatása nem zárható ki egyértelműen.

Veseelégtelenség: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a veseelégtelenség milyen hatással van a belimumab farmakokinetikájára. A klinikai fejlesztés alatt a Benlysta-t korlátozott számú, enyhe (kreatinin-clearance [$CrCl$] ≥ 60 és < 90 ml/perc), közepesen súlyos ($CrCl \geq 30$ és < 60 ml/perc) vagy súlyos ($CrCl \geq 15$ és < 30 ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő SLE-s betegnél vizsgálták: 121, enyhe veseelégtelenségben szenvedő, és 30, közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő beteg kapott Benlysta-t subcutan. 770, enyhe veseelégtelenségben szenvedő beteg, 261, közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő beteg, és 14, súlyos veseelégtelenségben szenvedő beteg kapott Benlysta-t intravénásan.

Nem észlelték a szisztémás clearance klinikailag jelentős csökkenését a veseelégtelenség következtében. Ezért veseelégtelenségben szenvedő betegeknél adagmódosítás nem javasolt.

Májelégtelenség: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a májelégtelenség milyen hatással van a belimumab farmakokinetikájára. Az IgG1 molekulákat, mint amilyen a belimumab is, a mindenütt előforduló proteolitikus enzimek bontják, melyek nem csak a májszövetben találhatóak, és nem valószínű, hogy a májfunkcióban bekövetkező változások bármilyen hatással vannak a belimumab eliminációjára.

Testtömeg/testtömeg-index (BMI):

A subcutan adagolást követően a testtömeg és a BMI belimumab-expozícióra kifejtett hatása nem tekinthető klinikailag jelentősnek. A testtömegnek nem volt jelentős hatása a hatásosságra és biztonságosságra. Ezért adagmódosítás nem javasolt.

Áttérés az intravénás alkalmazásról a subcutan alkalmazásra

A 4 hetente 10 mg/ttkg intravénás adagolásról a heti 200 mg subcutan adagolásra 1-4 hetes átmeneti időtartam beiktatásával áttérő SLE-s betegeknek az első subcutan adag előtti belimumab szérumkoncentráció közelített a későbbi subcutan steady-state minimális koncentrációhoz (lásd 4.2 pont). A populációs farmakokinetikai paraméterekkel végzett szimuláció alapján a heti 200 mg subcutan adagolás esetében a steady-state átlagos belimumab-koncentráció hasonló a 4 hetente intravénásan adott 10 mg/ttkg adagoláséhoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokban belimumab intravénás és subcutan alkalmazása a perifériás és a lymphoid szövetben található B-sejtek számának várható csökkenését eredményezte, toxikológiai következmények nélkül.

Reprodukciós vizsgálatokat legfeljebb 21 héten át kéthetente 150 mg/ttkg belimumabot intravénásan kapó vemhes cynomolgus majmokkal végeztek (a humán klinikai expozíció várható maximumának kb. 9-szerese), és nem voltak a belimumab-kezeléssel összefüggésbe hozható direkt vagy indirekt káros hatások a maternális és fejlődési toxicitás vagy a teratogenitás tekintetében.

A kezeléssel összefüggő észlelések az anya- és az újszülött állatok esetében is a B-sejtek számának várható reverzibilis csökkenésére, újszülött majmok esetén az IgM reverzibilis csökkenésére korlátozódtak. A B-sejt szám a felnőtt majmokban a belimumab-kezelés megszüntetése után körülbelül 1 évvel az ellést követően, míg az újszülött majmokban 3 hónapos korukra rendeződött. Az *in utero* belimumab-expozíciónak kitett újszülött állatok IgM-szintje a 6 hónapos korukra állt vissza.

A nőtény és hím fertilitásra kifejtett hatásokat majmokban 6 hónapos időtartamú ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, legfeljebb 50 mg/ttkg adaggal végzett belimumab-kezelés esetén, beleértve az 50 mg/ttkg-os dózist is. Az ivarérett állatok hím és női nemzőszerveiben a kezeléssel összefüggésbe hozható változásokat nem észleltek. A nőtények menstruációs ciklusainak informális értékelése nem igazolt a belimumabbal kapcsolatos elváltozásokat.

A belimumab egy monoklonális antitest, ezért genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek. Sem karcinogenitási, sem fertilitási vizsgálatot (hím vagy nőtény állatoknál) nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Arginin-hidroklorid
Hisztidin
Hisztidin-monohidroklorid
Poliszorbát 80
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismert.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egy Benlysta előretöltött fecskendő és előretöltött toll legfeljebb 12 órán át legfeljebb 25 °C-on tárolható. A fecskendőt vagy tollat fénytől védve kell tárolni és meg kell semmisíteni, amennyiben 12 órán belül nem került felhasználásra.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött injekciós toll

1 ml oldat I-es típusú üveg fecskendőben rögzített (rozsdamentes acél) tűvel előretöltött injekciós tollban.

1 vagy 4 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó, vagy 12 db, egyadagos előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (4 db előretöltött injekciós toll 3 csomagban) áll rendelkezésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Előretöltött fecskendő

1 ml oldat I-es típusú üveg fecskendőben rögzített (rozsdamentes acél) tűvel és tűsapkával.

1 db előretöltött fecskendőt és 4 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban áll rendelkezésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Benlysta előretöltött injekciós tollal vagy előretöltött fecskendővel való subcutan beadására vonatkozóan részletes útmutatás a betegtájékoztató végén található (lásd Használati útmutató lépésről lépésre).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/003 1 előretöltött injekciós toll

EU/1/11/700/004 4 előretöltött injekciós toll
EU/1/11/700/005 12 (3 × 4) előretöltött injekciós toll (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/11/700/006 1 előretöltött fecskendő
EU/1/11/700/007 4 előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. július 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. október 21.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.