

▼ 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 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

120 mg belimumab injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 80 mg belimumabot tartalmaz milliliterenként.

Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

400 mg belimumab injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 80 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

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér színű por.

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. A Benlysta infúziót az infúziós kezelések beadására kiképzett egészségügyi szakembernek kell beadnia.

A Benlysta alkalmazása súlyos, illetve életveszélyes túlérzékenységi reakciókat és infúziós reakciókat okozhat. A betegek akut túlérzékenységi tüneteinek kialakulását jelentették néhány órával az infúzió beadását követően. Klinikailag jelentős reakciók kiújulását is megfigyelték a tünetek kezdeti megfelelő kezelését követően (lásd 4.4 és 4.8 pont). A Benlysta beadását ezért olyan környezetben kell elvégezni, ahol az ilyen reakciók kezelésének eszközei azonnal rendelkezésre állnak. A betegeknek legalább az első 2 infúziót követően hosszabb időtartamú (néhány óras) klinikai megfigyelés alatt kell maradniuk, figyelembe véve a késői reakció lehetőségét.

A Benlysta-val kezelt betegeket tájékoztatni kell a súlyos, illetve életveszélyes túlérzékenység lehetséges kockázatáról, valamint késői kialakulásának, illetve a tünetek kiújulásának lehetőségéről. A beteg tájékoztatót a Benlysta minden egyes alkalmazásánál a beteg rendelkezésére kell bocsátani (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A Benlysta infúzió előtt alkalmazható premedikáció, amely antihisztamint tartalmaz, lázcsillapítóval együtt vagy anélkül (lásd 4.4 pont).

Az ajánlott adagolási séma: 10 mg/ttkg Benlysta a 0., a 14. és a 28. napon, majd ezt követően 4 hetes időközönként. A beteg állapotát folyamatosan ellenőrizni kell. Fontolóra kell venni a Benlysta-kezelés leállítását, ha 6 hónapig tartó kezelés után nem tapasztalható javulás a betegségben.

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 betegek 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 betegeknek szükségesnek ítélik, adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A Benlysta biztonságosságát és hatásosságát ≤ 18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Benlysta intravénás infúzió formájában alkalmazandó, a beadás előtt fel kell oldani és fel kell hígítani. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására, hígítására és tárolására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Benlysta-t 1 óra alatt kell beadni.

A Benlysta-t tilos intravénás bolusban beadni.

Az infúzió sebessége csökkenthető, vagy beadása megszakítható, ha a betegnél infúziós reakció lép fel. Az infúziót azonnal le kell állítani, ha a betegnél potenciálisan életet veszélyeztető mellékhatás alakul ki (lásd 4.4 és 4.8 pont).

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

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 aktuálisan 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/sejt/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 Benlysta és más, B-sejt elleni célzott terápia vagy ciklofoszfamid egyidejű alkalmazásakor.

Infúziós reakciók és túlérzékenység

A Benlysta alkalmazásakor túlérzékenységi reakciók és infúziós reakciók fordulhatnak elő, amelyek súlyosak és halálos kimenetelűek 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 infúziónál a legnagyobb; azonban a kockázatot minden beadott infúzió esetében figyelembe kell venni. A kórtörténetben szereplő többszörös gyógyszerallergia vagy jelentős túlérzékenység esetén a beteg kockázata fokozottabb lehet.

A Benlysta infúzió előtt alkalmazható premedikáció, amely antihisztamint tartalmaz, lázcsillapítóval együtt vagy anélkül. Nem áll rendelkezésre kellő ismeret annak megállapítására, hogy a premedikáció csökkenti-e az infúziós reakciók gyakoriságát vagy súlyosságát.

A klinikai vizsgálatokban a betegek mintegy 0,9%-át érintették a súlyos infúziós és túlérzékenységi reakciók, és ezek közé tartozott az anafilaxiás reakció, a bradycardia, a hypotensio, az angio-oedema és a dyspnoe. Az infúziós reakciók az első két infúzió alatt gyakrabban fordultak elő, és a további infúziók során csökkenő tendenciát mutattak (lásd 4.8 pont). A betegek akut túlérzékenységi tüneteinek kialakulását jelentették néhány órával az infúzió beadását követően. Klinikailag jelentős reakciók kiújulását is megfigyelték a tünetek kezdeti megfelelő kezelését követően (lásd 4.2 és 4.8 pont). A Benlysta beadását ezért olyan környezetben kell elvégezni, ahol az ilyen reakciók kezeléséhez szükséges eszközök azonnal rendelkezésre állnak. A betegeknek legalább az első 2 infúziót követően hosszabb időtartamú (néhány óras) klinikai megfigyelés kell maradniuk, figyelembe véve a késői reakció lehetőségét. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy túlérzékenységi reakciók kialakulása lehetséges az infúzió beadásának 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 orvosi segítségért, ha a tünetek bármelyikét észlelik. A beteg tájékoztatást a Benlysta minden egyes alkalmazásánál a beteg rendelkezésére kell bocsátani (lásd 4.2 pont).

Késői típusú, nem akut túlérzékenységi reakciókat is megfigyeltek, köztük olyan tüneteket, mint pl. a bőrkiütés, az émelygés, a fáradtság, a myalgia, a fejfájás és az arcödéma.

Fertőzések

Hatásmechanizmusa révén a belimumab növelheti a fertőzések, köztük az opportunista fertőzések kialakulásának kockázatát. Súlyos fertőzéseket, köztük halálos kimenetelű 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 kezelés – beleértve a belimumab-kezelést is – megszakítását, amíg a fertőzés megszűnik. A Benlysta alkalmazásának kockázata aktív vagy látens tuberculosisban szenvedő betegeknél nem ismert.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Az SLE Benlysta-kezelése mellett 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 betegre 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, növelhetik 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 közvetetten modulálja-e ezeket a citokineket. Nem zárható ki annak kockázata, hogy a belimumab közvetetten csökkenti a CYP-aktivitást. A belimumab-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor meg kell fontolni azoknak a betegeknek a terápiás monitorozását, akiket szűk terápiás indexű CYP-szubsztrátokkal kezeltek, és ahol az adagolást egyénileg határozták 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. Formális 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 várható 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 formálisan 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 placebo-kontrollos intravénás, valamint 1 placebo-kontrollos subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatban értékelték.

Az alábbi táblázatban ismertetett adatok 674, SLE-s beteg Benlysta-expozíciójából származnak (10 mg/ttkg intravénásan, 1 órási 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	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	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
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
Altalános 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, 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

Az alább ismertetett adatok az intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatok (csak a 10 mg/ttkg intravénás dózis esetében) és a subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatok összesített adatainak alapulnak.

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 túlérzékenységi reakció fordult elő.

Az intravénás alkalmazás utáni három napon belül fellépő infúziós reakciók és a túlérzékenységi reakciók előfordulása a kezelés ideje alatt, illetve az infúzió beadásának napján 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.

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 opportunista 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.

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

Pszichiátriai kórképek: A Benlysta-val kezelt csoportban és a placebót kapók csoportjában egyaránt 3%-nál jelentettek mellékhatásként depressziót.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: A placebóval kezeltékhez, illetve a normál testtömegűekhez [testtömeg index (BMI) $\geq 18,5$ - ≤ 30 kg/m²] képest az intravénásan adott Benlysta-val kezelt túlsúlyos (BMI > 30 kg/m²) betegeknél gyakrabban fordult elő hányinger, hányás és hasmenés. A túlsúlyos betegeknél előforduló gastrointestinalis mellékhatások nem voltak súlyosak.

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 az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

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-sejtekét, 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 klinikai vizsgálatok során a biomarkerek megváltozását figyelték meg intravénás Benlysta alkalmazás esetén. Hypergammaglobulinaemiában szenvedőknél Benlysta-kezelés esetén a betegek 49%-ánál, míg a placebóval kezelték 20%-ánál figyelték meg az IgG-szintek normalizálódását az 52. héten.

Azoknál a betegeknél, akiknél anti-dsDNS antitestek voltak kimutathatók, az 52. héten a Benlysta-val kezelt betegek 16%-a anti-dsDNS negatívvá vált, míg a placebóval kezeltéknél ez az arány 7% volt.

Alacsony komplementszinttel rendelkező betegeknél az 52. hétre a C3 és C4 normalizálódását a Benlysta-val kezelt betegek 38% és 44%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 17% és 18%-ánál figyelték meg.

A foszfolipid-ellenes antitestek közül csak a kardiolipin-ellenes antitesteket mérték. Az 52. héten a kardiolipin-ellenes IgA antitest 37%-os ($p = 0,0003$), a kardiolipin-ellenes IgG antitest 26%-os ($p = 0,0324$), továbbá a kardiolipin-ellenes IgM antitest 25%-os ($p = \text{NS}, 0,46$) csökkenését figyelték meg.

A folyamatban lévő intravénás belimumab-kezelés alatt egy hosszú távú, nem kontrollós, kiterjesztéses vizsgálat során követték a betegeknél a B-sejtszámot (beleértve a naiv, a memória és az aktivált B-sejteket illetve a plazmasejteket is), valamint az IgG-szintek változásait. 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 neutralizáló antitestek és a nem specifikus gyógyszer-ellenes antitestek (anti-drug antibody, ADA) kimutatására szolgáló tesztek szenzitivitását az összegyűjtött mintákban az aktív gyógyszer jelenléte korlátozza. A neutralizáló antitestek és a nem specifikus gyógyszer-ellenes antitestek tényleges előfordulása a klinikai vizsgálati populációban ezért nem ismert.

A két, fázis III vizsgálatban a 10 mg/kg-mal kezelt csoportban az 563 beteg közül 4 (0,7%) esetében, az 1 mg/kg-mal kezelt csoportban az 559 beteg közül 27 (4,8%) esetében volt igazolható a belimumab elleni antitestek tartós jelenléte.

A fázis III vizsgálatokban a tartósan pozitív betegeknél a placebo-csoportban 1/10 (10%), az 1 mg/kg csoportban 2/27 (7%) és a 10 mg/kg csoportban 1/4 (25%) esetben figyeltek meg infúziós reakciókat az adagolás napján. Ezek az infúziós reakciók egyike sem volt komoly, súlyosságukat tekintve enyhétől közepesen súlyosak fordultak elő. Néhány ADA-val rendelkező beteg súlyos

mellékhatásokról számolt be. Az infúziós reakciók gyakorisága a tartósan pozitív kezelteknél összehasonlítható volt az ADA-negatív betegek arányával, amely a placebo-csoportban 75/552 (14%), az 1 mg/kg-os csoportban 78/523 (15%), míg a 10 mg/kg-os csoportban 83/559 (15%) volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Intravénás infúzió

Az intravénásan alkalmazott Benlysta hatásosságát két, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 1684, az American College of Rheumatology kritériumrendszere alapján klinikailag diagnosztizált SLE-s betegnél. A betegeknek aktív SLE betegségük volt, definíció szerint szűrőkor a SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) pontrendszer szerinti érték ≥ 6 , és az anti-nukleáris antitest (ANA) teszt eredménye pozitív (ANA titer $\geq 1:80$ és/vagy pozitív anti-dsDNA [≥ 30 E/ml]) volt. A betegeket stabil SLE kezelési séma szerint kezelték, amely kortikoszteroidokat, malária elleni készítményeket, NSAID-okat vagy más immunszuppresszív szereket tartalmazott (monoterápiában vagy kombinációban). A két vizsgálatot hasonlóan tervezték, azzal a kivétellel, hogy a BLISS-76 egy 76-hetes, míg a BLISS-52 egy 52 hetes vizsgálat volt. Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpontot az 52. héten értékelték.

A súlyos aktív lupus nephritisben szenvedő, illetve a súlyos aktív központi idegrendszeri lupusos betegeket a vizsgálatokból kizárták.

A BLISS-76 vizsgálatot elsősorban Észak-Amerikában és Nyugat-Európában végezték. A betegek az alábbi kezelésekből is részesültek: kortikoszteroidok (76%; $> 7,5$ mg/nap 46%), immunszuppresszív szerek (56%) és malária elleni készítmények (63%).

A BLISS-52 vizsgálatot Dél-Amerikában, Kelet-Európában, Ázsiában és Ausztráliában végezték. A betegek kezelésének alapját a következő gyógyszerek alkották: kortikoszteroidok (96%; $> 7,5$ mg/nap 69%), immunszuppresszív szerek (42%) és malária elleni készítmények (67%).

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 52%-ánál a betegség aktivitása nagy volt (SELENA SLEDAI pontrendszer szerinti érték ≥ 10), a betegek 59%-át mucocutan, 60%-át csont- és izomrendszeri, 16%-át hematológiai, 11%-át vese- és 9%-át vascularis érintettség jellemezte (BILAG A vagy B a vizsgálat megkezdésekor).

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	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 és BLISS-52 összesítve	
	Placebo* (n = 275)	Benlysta 10 mg/ttkg* (n = 273)	Placebo* (n = 287)	Benlysta 10 mg/ttkg* (n = 290)	Placebo* (n = 562)	Benlysta 10 mg/ttkg* (n = 563)
SLE válaszadási index	33,8%	43,2% (p = 0,021)	43,6%	57,6% (p = 0,0006)	38,8%	50,6% (p < 0,0001)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek		9,4%		14,0%		11,8%
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Az SLE válaszadási index elemei						
A betegek százalékos aránya, akiknél a SELENA- SLEDAI pontszám csökkenése ≥ 4	35,6%	46,9% (p = 0,006)	46,0%	58,3% (p = 0,0024)	40,9%	52,8% (p < 0,0001)
A betegek százalékos aránya, akiknél a BILAG index nem romlott	65,1%	69,2% (p = 0,32)	73,2%	81,4% (p = 0,018)	69,2%	75,5% (p = 0,019)
A betegek százalékos aránya, akiknél a PGA érték nem romlott	62,9%	69,2% (p = 0,13)	69,3%	79,7% (p = 0,0048)	66,2%	74,6% (p = 0,0017)

*Az összes betegnél standard terápiát alkalmaztak.

A két vizsgálat összesített értékelése szerint a kiinduláskor > 7,5 mg/nap prednizolonnal (vagy ezzel ekvivalens készítménnyel) kezelt betegek százalékos aránya, akiknél az átlagos kortikoszteroid adag legalább 25% -kal, a ≤ 7,5 mg/nap prednizolonnal ekvivalens dózusra csökkent a 40-52. héten, 17,9% volt a Benlysta-val kezelt csoportjában, és 12,3% volt a placebót kapók csoportjában (p = 0,0451).

Az SLE aktiválódását a módosított SELENA SLEDAI SLE Flare Index alapján határozták meg. A Benlysta-val kezelt összesített csoportban az első fellángolásig eltelt medián idő hosszabb volt, mint a placebóval kezelt csoportban (110 vs. 84 nap, relatív házárd = 0,84, p = 0,012). Súlyos fellángolást a Benlysta-val kezelt csoport 15,6% -ánál észleltek az 52 hétig tartó megfigyelési időszak alatt, szemben a placebo-csoport 23,7%-ával (a megfigyelt kezelési különbség -8,1%, relatív házárd = 0,64, p = 0,0011).

A Benlysta a fáradtság tekintetében javulást mutatott a placebóval szemben, amit a FACIT-Fatigue skála szerint mértek az összesített értékelésben. Az 52. héten a kiindulási értékhez képest a pontszám átlagos változása jelentősen nagyobb volt a Benlysta-val kezelt csoportban, mint a placebót kapóknál (4,70 vs 2,46, $p = 0,0006$).

Az elsődleges végpont egy-, illetve többváltozós elemzése az előre meghatározott alcsoportokban azt mutatta, hogy a legnagyobb javulás azoknál a betegeknél volt, akiknél 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 komplementszint alacsony volt.

Post-hoc elemzés azonosította a magas arányú választ mutató alcsoportokat, így azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a komplementszint alacsony volt és anti-dsDNA pozitívak voltak, az ezen magasabb betegség aktivitású csoportra vonatkozó értékeket lásd a 2. táblázatban. Ezen betegek 64,5%-ánál a SELENA SLEDAI pontszám kiindulási értéke ≥ 10 volt.

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

Alcsoport	Anti-dsDNS-pozitív ÉS alacsony komplement szint	
	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/ttkg (n = 305)
BLISS-76 és BLISS-52 összesítve		
SRI válaszadási arány az 52. héten (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		19,8
SRI válaszadási aránya az 52. héten (a komplement és az anti-dsDNS változások kizárásával) (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		17,3
A tünetek súlyos fellángolása 52 hét alatt		
Betegek, akiknél súlyos fellángolás fordult elő (%)	29,6	19,0
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		10,6
A súlyos fellángolásig eltelt idő [relatív hazard (95%-os CI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p = 0,0038)
A prednizolon 25%-os csökkentése a kiindulási értékről ≤ 7,5 mg/nap-ra a 40.-52. héten* (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		6,3
FACIT-fatigue pontszám javulása a kiindulási értékhez képest az 52. héten (átlag)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (átlagos különbség)		2,21
Csak a BLISS-76 vizsgálat	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/ttkg (n = 134)
SRI válaszadási arány a 76. héten (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		12,1

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

Életkor és a rassz

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

Gyermekek

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbiakban felsorolt intravénás farmakokinetikai paraméterek a két, fázis III vizsgálat során 10 mg/ttkg Benlysta-val kezelt 563 beteg populációs paramétereinek becslésén alapulnak.

Felszívódás

A Benlysta-t intravénás infúzió formájában alkalmazzák. A belimumab maximális szérumkoncentrációját általában az infúzió beadásának végén, vagy röviddel azután figyelték meg. A populációs farmakokinetikai modell jellemző paraméter-értékeit használó koncentráció-idő profil szimulációján alapuló maximális szérumkoncentráció 313 mikrogramm/ml (tartomány: 173-573 mikrogramm/ml) volt.

Eloszlás

A belimumab hozzávetőleg 5 liter 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

A belimumab szérumkoncentrációja bi-exponenciális módon csökken, megoszlási felezési ideje 1,75 nap, terminális felezési ideje 19,4 nap. Szisztémás clearance-e 215 ml/nap (tartomány: 69-622 ml/nap) volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők: Gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

Idősek: A Benlysta-t korlátozott számú idős betegnél vizsgálták. A teljes SLE intravénás vizsgálati populáción belül a 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.

Vesekárosodás: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a belimumab farmakokinetikájára. A klinikai fejlesztés alatt a Benlysta-t vesekárosodásban szenvedő SLE-s betegeknél vizsgálták (261 beteg közepesen súlyos vesekárosodással, kreatinin-clearance ≥ 30 és < 60 ml/perc; 14 beteg súlyos vesekárosodással, kreatinin-clearance ≥ 15 és < 30 ml/perc). A populációs farmakokinetikai (PK) modellezés alapján a szisztémás clearance becsült csökkenése a vesekárosodási kategória felezőpontjánál levő betegeknél a PK populáció kreatinin-clearance középértékéhez (79,9 ml/perc) viszonyítva 1,4% volt az enyhe (75 ml/perc), 11,7% a közepsúlyos (45 ml/perc) és 24,0% a súlyos (22,5 ml/perc) vesekárosodás esetén. Jóllehet a proteinuria (≥ 2 g/nap) megnövelte a belimumab clearance-ét, illetve a kreatinin-clearance csökkenése a belimumab-clearance csökkenését okozta, ezek a hatások a variabilitás várható tartományán belül voltak. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél adagmódosítás nem javasolt.

Májkárosodás: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a májkárosodás milyen hatással van a Benlysta 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 testtömeggel arányos belimumab adagolás sovány (BMI < 18,5) betegeknel az expozíció csökkenését, míg túlsúlyosaknál (BMI ≥ 30) az expozíció növekedését eredményezi. Az expozíció BMI-függő változásai nem eredményezik a hatásosság megfelelő változásait. A 10 mg/ttkg belimumabbal kezelt túlsúlyos betegeknel az expozíció növekedése nem vezetett a mellékhatások gyakoriságának általános növekedéséhez, illetve a súlyos mellékhatások kialakulásához a placebóval kezelt elhízottakhoz képest. Mindazonáltal a túlsúlyos betegeknel nagyobb gyakorisággal fordult elő hányinger, hányás és hasmenés. Ezeknek a túlsúlyosaknál észlelt gasztrointesztinális mellékhatásoknak egyike sem volt súlyos. Sovány vagy túlsúlyos betegeknel 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 betegeknel 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/kg 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 nőstény és hím fertilitásra kifejtett hatásokat majmokban 6 hónapos időtartamú ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, legfeljebb 50 mg/kg adaggal végzett belimumab-kezelés esetén, beleértve az 50 mg/kg-os dózist is. Az ivarérett állatok hím és női nemzőszerveiben a kezeléssel összefüggésbe hozható változásokat nem észleltek. A nőstények 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 nőstény állatoknál) nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát (E330)
Nátrium-citrát (E331)
Szacharóz
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

A Benlysta nem kompatibilis az 5%-os glükózzal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
5 év

Elkészített oldat

Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után, ha nem kerül azonnal felhasználásra, az elkészített oldat a közvetlen napsugárzástól védendő, és 2°C – 8°C-on, hűtőszekrényben tárolandó.

Feloldott és hígított oldatos infúzió

A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldatos injekcióban hígított Benlysta oldat 2°C – 8°C-on vagy szobahőmérsékleten (15°C – 25°C) tárolható.

A Benlysta feloldása és az infúziós kezelés befejezése közti teljes időtartam nem haladhatja meg a 8 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

120 mg por I-es típusú injekciós üvegben (5 ml), szilikonos, klór-butil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

Kiszereles: 1 injekciós üveg.

Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

400 mg por I-es típusú injekciós üvegben (20 ml), szilikonos, klór-butil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

Kiszereles: 1 injekciós üveg.

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

A 120 mg-os oldatos infúzió elkészítése

Feloldás

A feloldást és a hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

Az injekciós üveget 10-15 percig hagyja szobahőmérsékletre (15°C - 25°C) felmelegedni.

A feloldás és hígítás során 21-25G átmérőjű tű használata javasolt az injekciós üveg gumidugójának átszúrásához.

Az egyszer használatos injekciós üvegben lévő 120 mg belimumabot a végső, 80 mg/ml-es koncentráció eléréséhez 1,5 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.

A habképződés csökkentése érdekében az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Óvatosan mozgassa körbe-körbe 60 másodpercig az injekciós üveget. Feloldás alatt hagyja az injekciós üveget szobahőmérsékleten (15°C - 25°C) állni, 5 percenként 60 másodpercig óvatosan körbe-körbe mozgatva az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik. Ne rázza össze! A víz hozzáadása után általában 10-15 percen belül befejeződik a feloldódás, de ez akár 30 percig is eltarthat.

Az elkészített oldatot védeni kell a napfénytől.

Ha a Benlysta feloldásához mechanikus eszköz igénybevételére kerül sor, a fordulatszám nem haladhatja meg az 500 fordulat/percet, és az injekciós üveget nem szabad 30 percnél tovább forgatni.

Amikor a feloldódás teljes, az oldat opálos, színtelen vagy halványsárga és részecskementes kell legyen. Kis légbuborékok azonban előfordulhatnak, ezek jelenléte megengedett.

Feloldás után minden injekciós üvegből 1,5 ml-t lehet felszívni (ami 120 mg belimumabnak felel meg).

Hígítás

A feloldott gyógyszert 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldatos injekcióval 250 ml-re kell hígítani.

Az intravénás 5%-os glükóz oldatok inkompatibilisek Benlysta-val, ezért ezek nem használhatók.

Egy 250 ml-es, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákból vagy palackból szívjon ki a beteg adagjához szükséges elkészített Benlysta oldattal azonos térfogatú oldatot, és azt dobja ki. Ezután a feloldott Benlysta-ból a szükséges mennyiséget adja be az infúziós zsákba vagy palackba. Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot vagy a palackot. Az injekciós üvegből minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy nem láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Dobja ki az oldatot, ha részecskéket tartalmaz, vagy elszíneződött.

A Benlysta feloldása és az infúziós kezelés befejezése közti teljes időtartam nem haladhatja meg a 8 órát.

A 400 mg-os oldatos infúzió elkészítése

Feloldás

A feloldást és a hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

Az injekciós üveget 10-15 percig hagyja szobahőmérsékletre (15°C - 25°C) felmelegedni.

A feloldás és hígítás során 21-25G átmérőjű tű használata javasolt az injekciós üveg gumidugójának átszúrásához.

Az egyszer használatos injekciós üvegben lévő 400 mg belimumabot a végső, 80 mg/ml koncentráció eléréséhez 4,8 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.

A habképződés csökkentése érdekében az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Óvatosan mozgassa körbe-körbe 60 másodpercig az injekciós üveget. Feloldás alatt hagyja az injekciós üveget szobahőmérsékleten (15°C - 25°C) állni, 5 percenként 60 másodpercig óvatosan körbe-körbe mozgatva az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik. Ne rázza össze! A víz hozzáadása után általában 10-15 percen belül befejeződik a feloldódás, de ez akár 30 percig is eltarthat.

Az elkészített oldatot védeni kell a napfénytől.

Ha a Benlysta feloldásához mechanikus eszköz igénybevételére kerül sor, a fordulatszám nem haladhatja meg az 500 fordulat/percet, és az injekciós üveget nem szabad 30 percnél tovább forgatni.

Amikor a feloldódás teljes, az oldat opálos, színtelen vagy halványsárga és részecskementes kell legyen. Kis légbuborékok azonban előfordulhatnak, ezek jelenléte megengedett.

Feloldás után minden injekciós üvegből 5 ml-t lehet felszívni (ami 400 mg belimumabnak felel meg).

Hígítás

A feloldott gyógyszert 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldatos injekcióval 250 ml-re kell hígítani.

Az intravénás 5%-os glükóz oldatok inkompatibilisek Benlysta-val, ezért ezek nem használhatók.

Egy 250 ml-es, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákból vagy palackból szívjon ki a beteg adagjához szükséges elkészített Benlysta oldattal azonos térfogatú oldatot, és azt dobja ki. Ezután a feloldott Benlysta-ból a szükséges mennyiséget adja be az infúziós zsákba vagy palackba. Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot vagy a palackot. Az injekciós üvegből minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy nem láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Dobja ki az oldatot, ha részecskéket tartalmaz, vagy elszíneződött.

A Benlysta feloldása és az infúziós kezelés befejezése közti teljes időtartam nem haladhatja meg a 8 órát.

Az alkalmazás módja

A Benlysta-t 1 óra alatt kell beadni.

A Benlysta-val egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken keresztül más készítmény nem adható be. A Benlysta más készítményekkel történő egyidejű alkalmazására vonatkozó fizikai vagy biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat nem végeztek.

A Benlysta és a polivinil-klorid vagy poliolefin anyagú zsákok között inkompatibilitást nem észleltek.

Megsemmisítés

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/001 1 injekciós üveg – 120 mg
EU/1/11/700/002 1 injekciós üveg – 400 mg

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

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