

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 120 mg belimumab. Etter rekonstituering inneholder løsningen 80 mg belimumab per ml.

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 400 mg belimumab. Etter rekonstituering inneholder løsningen 80 mg belimumab per ml.

Belimumab er et humant, IgG1lambda monoklonalt antistoff, produsert i en mammalsk cellelinje (NS0) ved rekombinant DNA-teknologi.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Benlysta er indisert som tilleggsbehandling hos voksne pasienter med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling (se pkt 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Benlysta bør initieres og veiledes av en kvalifisert lege som er erfaren i diagnostisering og behandling av SLE. Benlysta infusjoner bør administreres av kvalifisert helsepersonell som har erfaring med å gi infusjonsterapi.

Administrasjon av Benlysta kan resultere i alvorlige eller livstruende hypersensitivitetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner. Det har vært rapportert at pasienter har utviklet symptomer på akutt hypersensitivitet flere timer etter administrasjon av infusjonen. Det er også sett tilbakefall av klinisk relevante reaksjoner etter at det først er gitt egnet behandling av symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Derfor skal Benlysta administreres på et sted hvor ressurser til å håndtere slike reaksjoner er umiddelbart tilgjengelige. Pasienter må observeres i en utvidet periode (flere timer) etter minimum de to første infusjonene, tatt i betraktning muligheten for en forsinket reaksjon.

Pasienter som behandles med Benlysta må gjøres oppmerksom på den potensielle risikoen for alvorlige eller livstruende hypersensitivitetsreaksjoner, og muligheten for at disse reaksjonene ikke viser seg umiddelbart

etter behandling eller at symptomene kan komme tilbake senere. Pakningsvedlegget skal utleveres til pasienten hver gang Benlysta administreres (se pkt. 4.4).

Dosering

Forhåndsmedisinering, inkludert et antihistamin, med eller uten et antipyretikum kan gis før infusjon med Benlysta (se pkt. 4.4).

Det anbefalte doseringsregime er 10 mg/kg Benlysta på dag 0, 14 og 28 og deretter ved 4-ukers intervaller. Pasientens tilstand bør vurderes kontinuerlig. Dersom det ikke er noen bedring i sykdomskontroll etter 6 måneders behandling bør det vurderes å avslutte behandlingen med Benlysta.

Spesielle pasientgrupper

Eldre (>65 år)

Effekt og sikkerhet av Benlysta hos eldre har ikke blitt fastslått. Data på pasienter > 65 år er begrenset til <1,6 % av studiepopulasjonen. Derfor er bruk av Benlysta til eldre pasienter ikke anbefalt med mindre fordelene forventes å være større enn risikoen. Hvis administrering av Benlysta til eldre pasienter vurderes som nødvendig, kreves det ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Belimumab er studert hos et begrenset antall SLE-pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

På bakgrunn av tilgjengelig informasjon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. På grunn av manglende data anbefales likevel forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke studier med Benlysta har vært utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er lite sannsynlig at det kreves dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Benlysta hos barn og ungdom (under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det foreligger ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Benlysta administreres intravenøst ved infusjon og må rekonstitueres og fortynnes før administrasjon. For instruksjoner vedrørende rekonstituering, fortynning eller oppbevaring av legemidler før administrering, se pkt. 6.6.

Benlysta skal gis som infusjon over en periode på 1 time.

Benlysta må ikke administreres som en intravenøs bolus.

Infusjonshastigheten kan reduseres eller infusjonen kan avbrytes midlertidig dersom pasienten utvikler en infusjonsreaksjon. Infusjonen må stoppes umiddelbart hvis pasienten får en potensiell livstruende bivirkning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benlysta har ikke blitt studert hos følgende pasientgrupper og er derfor ikke anbefalt ved:

- alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet
- alvorlig aktiv lupus nefritt (se pkt. 5.1)

- HIV
- har eller har hatt hepatitt B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG < 400 mg/dl) eller IgA-mangel (IgA < 10 mg/dl)
- anamnese med transplantasjon av større organ eller hematopoetisk stamcelle-/benmargstransplantasjon eller nyretransplantasjon.

Samtidig bruk av B-cellerettet terapi eller cyklofosfamid

Benlysta er ikke studert i kombinasjon med annen B-celle-rettet terapi eller intravenøs cyklofosfamid. Forsiktighet bør utvises dersom Benlysta administreres samtidig med annen B-celle-rettet terapi eller cyklofosfamid.

Infusjonsreaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner

Administrasjon av Benlysta kan resultere i hypersensitivitetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner, som kan være alvorlige og fatale. Dersom en alvorlig reaksjon oppstår, må administrering av Benlysta avbrytes og egnet medisinsk behandling gis (se pkt. 4.2). Risikoen for hypersensitivitetsreaksjoner er størst ved de to første infusjonene, men risikoen må likevel tas i betraktning ved hver infusjon. Pasienter som tidligere har hatt mange allergiske reaksjoner på legemidler eller som har signifikant hypersensitivitet, kan ha økt risiko.

Forhåndsmedisinering, inkludert et antihistamin, med eller uten et antipyretikum kan administreres før infusjon med Benlysta. Det foreligger ikke tilstrekkelige kunnskap til å kunne avgjøre om forhåndsmedisinering kan redusere frekvens eller alvorlighet av infusjonsreaksjoner.

I kliniske studier oppstod alvorlige infusjons- og hypersensitivitetsreaksjoner hos ca. 0,9 % av pasientene, inkludert anafylaktiske reaksjoner, bradykardi, hypotensjon, angioødem og dyspné. Infusjonsreaksjoner oppstod hyppigere i løpet av de første to infusjonene og tenderte til redusert hyppighet ved påfølgende infusjoner (se pkt. 4.8). Det har vært rapportert at pasienter har utviklet symptomer på akutt hypersensitivitet flere timer etter administrasjon av infusjonen. Det er også sett tilbakefall av klinisk relevante reaksjoner etter at det først er gitt egnet behandling av symptomer (se pkt. 4.2 og 4.8). Derfor skal Benlysta administreres på et sted hvor ressurser til å håndtere slike reaksjoner er umiddelbart tilgjengelige. Pasienter må observeres i en utvidet periode (flere timer) etter minimum de to første infusjonene, tatt i betraktning muligheten for en forsinket reaksjon. Pasienter må informeres om at hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme på infusjonsdagen eller dagen etter infusjon. De må også informeres om potensielle tegn og symptomer og om muligheten for tilbakefall av symptomer. Pasienter skal instrueres til å umiddelbart søke medisinsk hjelp dersom de får noen av disse symptomene. Pakningsvedlegget skal utleveres til pasienten hver gang Benlysta administreres (se pkt. 4.2).

Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner er også observert og omfatter symptomer som f.eks. utslett, kvalme, myalgi, hodepine og ansiktsødem.

Infeksjoner

Virkningsmekanismen til belimumab kan øke risiko for utvikling av infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner. Alvorlige infeksjoner, inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert hos SLE pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert belimumab (se pkt. 4.8). Leger bør utvise forsiktighet når det vurderes bruk av Benlysta til pasienter med alvorlige eller kroniske infeksjoner eller en anamnese med tilbakevendende infeksjon. Pasienter som utvikler en infeksjon under behandling med Benlysta bør følges opp nøye og opphold i immunsuppressiv behandling inkludert belimumab må overveies nøye til infeksjonen er over. Risiko ved bruk av Benlysta hos pasienter med aktiv eller latent tuberkulose er ikke kjent.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har vært rapportert ved Benlysta-behandling for SLE. Leger må være spesielt oppmerksom på symptomer som kan tyde på PML og som pasienter ikke nødvendigvis legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske tegn eller symptomer). Pasienter bør overvåkes for alle disse nye eller forverrede symptomer eller tegn, og dersom slike symptomer/tegn oppstår

bør henvisning til en nevrolog og hensiktsmessige diagnostiske tiltak for PML vurderes. Dersom det mistenkes PML må nye doser utsettes til PML er utelukket.

Immunisering

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig eller mindre enn 30 dager før Benlysta-behandling, ettersom klinisk sikkerhet ikke er fastslått. Ingen data er tilgjengelige på sekundær overføring av infeksjon fra personer som får levende vaksiner til personer som behandles med Benlysta.

Belimumab kan interferere med responsen på immuniseringen pga. virkningsmekanismen. I en mindre studie, som evaluerte responsen på en 23-valent pneumokokkvaksine, var imidlertid generelt immunresponser mot de ulike serotypene lignende hos SLE-pasienter som fikk Benlysta, sammenlignet med dem som fikk standard immunsuppressiv behandling på vaksinasjonstidspunktet. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner om responsen på andre vaksiner.

Begrensede data antyder at Benlysta ikke i betydelig grad påvirker evnen til å opprettholde en beskyttende immunrespons fra immunisering som ble utført før administrering av Benlysta. I en delstudie opprettholdt en liten gruppe av pasienter som tidligere hadde gjennomgått enten tetanus-, pneumokokk- eller influensavaksinasjoner et beskyttende antistoffnivå etter behandling med Benlysta.

Malignitet og lymfoproliferative sykdommer

Immunmodulerende legemidler, inkludert belimumab, kan øke risiko for malignitet. Forsiktighet bør utvises når det vurderes behandling med belimumab hos pasienter med tidligere malignitet, eller når det vurderes å fortsette behandling hos pasienter som utvikler malignitet. Det er ikke utført studier med pasienter diagnostisert med kreftsykdom i løpet av de siste 5 år med unntak av pasienter med basalcellekraft, annen hudkreft (utenom ondartet føflekkraft) eller kreft i livmorhalsen, der kreften er fjernet kirurgisk eller tilstrekkelig behandlet.

Natriuminhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under Benlysta-behandlingen og i minst 4 måneder etter siste behandling.

Graviditet

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av Benlysta hos gravide kvinner. Ingen formelle studier er utført. I tillegg til en forventet farmakologisk effekt, dvs. reduksjon av B-celler, indikerer ikke dyrestudier hos aper noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Benlysta bør ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt Benlysta utskilles i morsmelk hos mennesker, eller absorberes systemisk etter infusjon. Belimumab ble imidlertid detektert i morsmelk fra hunnaper som fikk 150 mg/kg administrert hver 2.uke.

Fordi morens antistoffer (IgG) utskilles i morsmelk må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Benlysta skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekter av belimumab på fertilitet hos mennesker. Effekter på fertilitet hos hanner og hunner har ikke formelt blitt evaluert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke forventet negativ innvirkning på slike aktiviteter ut i fra farmakologien til Benlysta. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen til Benlysta bør tas i betraktning, når man skal vurdere evnen til å utføre oppgaver som krever god dømmekraft og gode motoriske og kognitive evner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Benlysta hos pasienter med SLE har blitt evaluert i 3 placebokontrollerte studier. Dataene nedenfor beskriver eksponering for Benlysta 10 mg/kg hos 674 pasienter med SLE, inkludert 472 pasienter eksponert i minst 52 uker. Sikkerhetsdata presentert inkluderer data utover uke 52 hos noen pasienter. Data fra rapporter etter markedsføring er også tatt med.

Pasientene fikk Benlysta 10 mg/kg intravenøst over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28 og deretter hver 28. dag i 52 uker.

Flesteparten av pasientene fikk også en eller flere av følgende behandlinger for SLE samtidig: kortikosteroider, immunmodulerende legemidler, antimalariamidler, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.

Bivirkninger ble rapportert hos 93 % av Benlysta-behandlede pasienter og 92 % av placebobehandlede pasienter. De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 % av pasientene med SLE behandlet med Benlysta i tillegg til standardbehandling og en frekvens på ≥ 1 % høyere enn placebo) opplevde kvalme, diaré og pyreksi. Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 7 % av både Benlysta-behandlede pasienter og placebobehandlede pasienter.

Bivirkninger oppgitt i tabell

Bivirkninger er oppgitt i tabellen nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens. Frekvenskategoriene som er brukt er:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organsystemklasse	Frekvens	Bivirkning(er)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Bakterielle infeksjoner, f.eks. bronkitt, cystitt
	Vanlige	Viral gastroenteritt, faryngitt, nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner*
	Mindre vanlige	Anafylaktiske reaksjoner, angioødem
	Sjeldne	Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, insomnia
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Migrene
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urtikaria, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Smerter i ekstremitetene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Infusjonsrelaterte reaksjoner*, pyreksi

*Hypersensitivitetsreaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner, inkludert anafylaksi og kan manifestere seg som en rekke symptomer inkludert hypotensjon, angioødem, urtikaria eller annet utslett, pruritus og dyspné. Infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner som kan manifestere seg som en rekke av symptomer inkludert bradykardi, myalgi, hodepine, utslett, urtikaria, pyreksi, hypotensjon, hypertensjon, svimmelhet og artralgi. På grunn av overlapp mellom tegn og symptomer er det ikke mulig å skille mellom hypersensitivitetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner i alle tilfeller.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsreaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner: Forekomsten av infusjonsreaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner i løpet av eller på samme dag som en infusjon var 17 % i gruppen som fikk Benlysta og 15 % i gruppen som fikk placebo, hvorav henholdsvis 1 % og 0,3 % krevde en permanent behandlingsstopp. Disse reaksjonene ble hyppigst sett på infusjonsdagen, men akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan også oppstå dagen etter infusjon. Pasienter som tidligere har hatt mange allergiske reaksjoner på legemidler eller som har signifikant hypersensitivitet, kan ha økt risiko.

Infeksjoner: Den totale forekomsten av infeksjoner var 70 % i gruppen som fikk Benlysta og 67 % i gruppen som fikk placebo. Infeksjoner som nasal faryngitt, bronkitt, faryngitt, cystitt og viral gastroenteritt oppstod hos minst 3 % av pasientene som fikk Benlysta og minst 1 % hyppigere enn hos pasienter som fikk placebo. Alvorlige infeksjoner oppstod hos 5 % av pasientene som fikk Benlysta eller placebo. Infeksjoner som førte til behandlingsstopp oppstod hos 0,6 % av pasientene som fikk Benlysta og 1 % av pasientene som fikk placebo. Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Benlysta. Noen infeksjoner var alvorlige eller fatale.

Leukopeni: Forekomsten av leukopeni rapportert som en bivirkning hos 4 % i gruppen som fikk Benlysta og hos 2 % i gruppen som fikk placebo.

Psykiatriske lidelser: Insomni oppstod hos 7 % i gruppen som mottok Benlysta og hos 5 % i gruppen som mottok placebo. Depresjon ble rapportert hos 5 % og 4 % i gruppen som fikk henholdsvis Benlysta og placebo.

Gastrointestinale sykdommer: Overvektige pasienter [kroppsmasseindeks (BMI) > 30 kg/m²] behandlet med Benlysta rapporterte oftere om kvalme, oppkast og diaré sammenlignet med placebo og sammenlignet med normalvektige pasienter (BMI ≥ 18,5 til ≤ 30 kg/m²). Ingen av de gastrointestinale bivirkningene hos overvektige pasienter var alvorlige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av Benlysta. Bivirkninger rapportert i forbindelse med overdosetilfeller har vært i samsvar med de som er forventet for belimumab.

Det har vært gitt to doser på opptil 20 mg/kg, administrert med 21 dagers mellomrom ved intravenøs infusjon, til mennesker uten at det ble observert økt forekomst eller alvorlighet av bivirkninger sammenlignet med doser på 1, 4, eller 10 mg/kg.

Dersom utilsiktet overdosering skulle forekomme, bør pasienten observeres nøye og passende støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressiver, ATC kode: L04A A26

Virkningsmekanisme

Benlysta er et humant IgG1 λ monoklonalt antistoff, spesifikt for løselig humant B-lymfocyt-stimulerende protein (BLyS, også kalt BAFF og TNFSF13B). Benlysta blokkerer binding av løselig BLyS, som er en B-celle-overlevelsesfaktor, til dens reseptorer på B-celler. Benlysta binder seg ikke direkte til B-celler, men ved å binde seg til BLyS, hemmer Benlysta overlevelse av B-celler, inkludert autoreaktive B-celler og reduserer differensiering av B-celler til immunoglobulin-produserende plasmaceller.

Pasienter med SLE og andre autoimmune sykdommer har forhøyede nivåer av BLyS. Det er en sammenheng mellom BLyS-nivået i plasma og sykdomsaktivitet ved SLE. Det relative bidrag av BLyS-nivået til patofysiologien til SLE er ikke fullstendig klarlagt.

Farmakodynamiske effekter

Det ble observert endringer i biomarkører i kliniske studier. Hos pasienter med hypergammaglobulinemi var normalisering av IgG-nivåer observert innen uke 52 hos 49 % og 20 % av pasientene som fikk henholdsvis Benlysta og placebo.

Hos pasienter med anti-dsDNA-antistoffer konverterte 16 % av pasientene behandlet med Benlysta til anti-dsDNA negativ sammenlignet med 7 % av pasientene som fikk placebo innen uke 52.

Hos pasienter med lave komplementnivåer ble normalisering av C3 og C4 observert innen uke 52 hos 38 % og 44 % av pasientene som fikk Benlysta og hos 17 % og 19 % av pasientene som fikk placebo.

Av anti-fosfolipid-antistoffene ble det kun målt anti-kardiolipin-antistoff. For anti-kardiolipin IgA-antistoff ble det sett en reduksjon på 37 % i uke 52 (p=0,0003), for anti-kardiolipin IgG-antistoff ble det sett en

reduksjon på 26 % i uke 52 (p=0,0324) og for anti-kardiolipin IgM ble det sett en reduksjon på 25 % (p=NS, 0,46).

Endringer i B-celler (inkludert naive, hukommelses- og aktiverte B-celler, og plasmaceller) og IgG-nivåer hos pasienter under pågående behandling med intravenøs belimumab ble fulgt i en langtids, ikke-kontrollert forlengelsesstudie. Etter 7,5 års behandling (inkludert 72-ukers moderstudien), ble en betydelig og vedvarende reduksjon i ulike B-celle undergrupper observert, og etter mer enn 7 års behandling var naive B-celler redusert med median 87 % , hukommelses-B-celler med 67 % , aktiverte B-celler med 99 % og plasmaceller med 92%. Etter ca. 7 år ble det observert en 28 % median reduksjon av IgG-nivåer, der 1,6 % av pasientene opplevde en reduksjon i IgG-nivåer til under 400 mg/dl. Forekomsten av rapporterte bivirkninger under studien forble stabil eller redusert.

Immunogenitet

Testsensitiviteten for nøytraliserende antistoffer og ikke-spesifikke antistoffer (ADA) er begrenset fordi aktivt legemiddel er tilstede i prøvene. Faktisk tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer og ikke-spesifikke anti-legemiddel-antistoffer i studiepopulasjonen er derfor ikke kjent. I de to fase III-studiene testet 4 av 563 (0,7 %) pasienter i gruppen som fikk 10 mg/kg og 27 av 559 (4,8 %) pasienter i gruppen som fikk 1 mg/kg positivt for vedvarende tilstedeværelse av anti-belimumab-antistoffer.

Blant vedvarende positive pasienter i fase III-studiene fikk 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) og 1/4 (25 %) av pasientene i henholdsvis placebo-, 1 mg/kg- og 10 mg/kg-gruppen, infusjonsreaksjoner på en doseringsdag. Infusjonsreaksjonene var ikke alvorlige og ble klassifisert som milde til moderate. Få pasienter med ADA rapporterte alvorlige bivirkninger. Frekvensen av infusjonsreaksjoner blant vedvarende positive pasienter var sammenlignbar med frekvensen for ADA-negative pasienter med 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) og 83/559 (15 %) i henholdsvis placebo-, 1 mg/kg- og 10 mg/kg-gruppen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Benlysta ble evaluert i 2 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier som inkluderte 1684 pasienter med en klinisk diagnose med SLE i henhold til "American College of Rheumatology" klassifiseringskriterier. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom, definert som en poengscore ≥ 6 i henhold til SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) og positive testresultater på anti-kjerne-antistoff (ANA) (ANA-nivå $\geq 1:80$ og/eller en positiv anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) ved screening. Pasientene var på et stabilt behandlingsregime for SLE som bestod av (alene eller i kombinasjon): kortikosteroider, antimalariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiver. Disse to studiene var like i design med unntak av at BLISS-76 var en 76-ukers studie og BLISS-52 var en 52-ukers studie. I begge studiene ble det primære endepunktet evaluert ved 52 uker.

Pasienter som hadde alvorlig, aktiv lupus nefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet (CNS) ble ekskludert.

BLISS-76 ble gjennomført primært i Nord-Amerika og Vest-Europa. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (76 %; $> 7,5$ mg/dag 46 %), immunsuppressiver (56 %) og antimalariamidler (63 %).

BLISS-52 ble gjennomført i Sør-Amerika, Øst-Europa, Asia og Australia. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (96 %; $> 7,5$ mg/dag 69 %), immunsuppressiver (42 %) og antimalariamidler (67 %).

Ved baseline hadde 52 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10), hvorav 59 % av pasientene hadde mukokutan (hud og slimhinner), 60 % hadde skjelett/muskulær, 16 % hadde hematologisk, 11 % hadde renal og 9 % hadde vaskulær organinvolvering (BILAG A eller B ved baseline).

Det primære effektendepunktet var et sammensatt endepunkt (SLE Responder Index) som definerte respons som oppfylging av ett av følgende kriterier i uke 52 sammenlignet med baseline:

- ≥ 4 -poengs reduksjon i SELENA-SLEDAI poengscore, og

- ingen ny ”British Isles Lupus Assessment Group” (BILAG) A organområde poengscore eller 2 nye BILAG B organområde poengscore, og
- ingen forverring (> 0,30 poengøkning) i ”Physician’s Global Assessment” poengscore (PGA)

SLE Responder Index måler forbedring i SLE sykdomsaktivitet, uten forverring i noe organsystem, eller av pasientens generelle tilstand.

Tabell 1: Responsrate i uke 52

Respons	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 og BLISS-52 sammenslått	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
SLE Responder Index	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p < 0,0001)
Observervert forskjell vs placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (95% KI) vs placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Komponenter av SLE responder index						
Prosent av pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI \geq 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p= 0,0024)	40,9%	52,8% (p < 0,0001)
Prosent av pasienter uten forverring av BILAG-indeks	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
Prosent av pasienter uten forverring i PGA	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

* pluss standardbehandling

I en sammenslått analyse av de to studiene var den prosentvise andelen av pasienter som fikk >7,5 mg/dag prednison (eller tilsvarende) ved baseline og som kunne redusere gjennomsnittlig kortikosteroiddose med minst 25 %, til en dose tilsvarende prednison \leq 7,5 mg/dag, i løpet av ukene 40 til 52, 17,9 % i gruppen som fikk Benlysta og 12,3 % i gruppen som fikk placebo (p=0,045).

Oppblussing av SLE var definert ved hjelp av en endring i SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Median tid til første oppbluss var forsinket i den sammenslåtte gruppen som fikk belimumab sammenlignet med gruppen som fikk placebo (110 vs 84 dager, hazard ratio=0,84, p=0,012). Alvorlig oppblussing ble observert hos 15,6 % av pasientene i Benlysta-gruppen sammenlignet med 23,7 % av gruppen som fikk placebo over en observasjonstid på 52 uker (observert behandlingsforskjell = 8,1 %; hazard ratio=0,64, p=0,0011).

Benlysta ga redusert fatigue sammenlignet med placebo målt ved skalaen FACIT-fatigue i den sammenslåtte analysen. Den gjennomsnittlige endring av poengscore i uke 52 fra baseline var signifikant større med Benlysta sammenlignet med placebo (4,70 vs 2,46, p=0,0006).

Statistisk analyse (univariat og multivariat) av det primære endepunktet i forhåndsspesifiserte subgrupper viste at den største nytten ble observert hos pasienter med høyere sykdomsaktivitet, inkludert pasienter med SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10 , pasienter som trengte steroider for å kontrollere sykdommen og pasienter med lave komplementnivåer.

Post-hoc-analyser har identifisert subgrupper med høy respons, slik som pasienter med lav komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline, se tabell 2. Av disse pasientene hadde 64,5 % SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10 ved baseline.

Tabell 2: Pasienter med lav komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline

Subgruppe	Anti-dsDNA OG lav komplement	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
BLISS-76 og BLISS-52 sammenslåtte data		
SRI responsrate i uke 52 (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Observervert behandlingsforskjell vs placebo (%)		19,8
SRI responsrate (ekskludert komplement- og anti-dsDNA-endringer) i uke 52 (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Observervert behandlingsforskjell vs placebo (%)		17,3
Alvorlig oppblussing i løpet av 52 uker		
Pasienter som fikk en alvorlig oppblussing (%)	29,6	19,0
Observervert behandlingsforskjell vs placebo (%)		10,6
Tid til alvorlig oppblussing [hazard ratio (95 % KI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p=0,0038)
Prednison reduksjon ≥ 25 % fra baseline til $\leq 7,5$ mg/dag i løpet av uke 40 til 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Observervert behandlingsforskjell vs placebo (%)		6,3
Forbedring av FACIT-fatigue-score fra baseline i uke 52 (gjennomsnitt)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Observervert behandlingsforskjell vs placebo (gjennomsnittlig forskjell)		2,21
BLISS-76-studien alene	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
SRI responsrate i uke-76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Observervert behandlingsforskjell vs placebo (%)		12,1

* Blant pasienter med baseline prednisondose $>7,5$ mg/dag

Alder og rase

Det var for få pasienter over 65 år eller svarte/afroamerikanske pasienter rekruttert til de kontrollerte kliniske studiene til å trekke relevante konklusjoner om effektene av alder eller rase i de kliniske resultatene.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Benlysta i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved SLE (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parametrene angitt under er basert på estimerte populasjonsparametre for 563 pasienter som fikk Benlysta 10 mg/kg i de to fase III-studiene.

Absorpsjon

Benlysta administreres ved intravenøs infusjon. Maksimale serumkonsentrasjoner av belimumab ble generelt observert ved, eller kort tid etter, fullført infusjon. Maksimal serumkonsentrasjon var 313 mikrog/ml (variasjonsbredde: 173-573 mikrog/ml) basert på simulering av konsentrasjon-tidsprofil ved bruk av de typiske parameterverdiene i den farmakokinetiske modellen.

Distribusjon

Belimumab distribueres til vev med et totalt distribusjonsvolum på 5,29 liter.

Biotransformasjon

Belimumab er et protein hvor den forventede nedbrytningsmekanismen er degradering til små peptider og individuelle aminosyrer av bredt distribuerte proteolytiske enzymer. Vanlige metabolske studier er ikke utført.

Eliminasjon

Belimumab-konsentrasjoner i serum viste nedgang på en bieksponensiell måte med en distribusjons-halveringstid på 1,75 dager og terminal halveringstid på 19,4 dager. Systemisk clearance var 215 ml/dag (variasjonsbredde: 69-622 ml/dag).

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrik populasjon: Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pediatrike pasienter.

Eldre (65 år eller eldre): Benlysta er studert hos et begrenset antall eldre pasienter. I den totale studiepopulasjonen med SLE administrert intravenøst, ble ikke eksponering for belimumab påvirket av alder i den populasjonsbaserte farmakokinetiske analysen. Tatt i betraktning det lave antallet av pasienter på 65 år eller eldre, kan imidlertid ikke en alderseffekt utelukkes helt.

Nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til Benlysta. I løpet av den kliniske utviklingsfasen har Benlysta blitt studert hos pasienter med SLE og nedsatt nyrefunksjon (261 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, kreatininclearance ≥ 30 og < 60 ml/min; 14 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/min). Reduksjon i systemisk clearance estimert ved populasjonsbasert PK-modellering for pasienter i midten av kategoriene for nedsatt nyrefunksjon i forhold til pasienter med median kreatininclearance i PK-populasjonen (79,9 ml/min) var 1,4 % for lett (75 ml/min), 11,7 % for moderat (45 ml/min) og 24,0 % for alvorlig (22,5 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Selv om proteinuri (≥ 2 g/dag) økte belimumabclearance og reduksjon av kreatininclearance reduserte belimumabclearance, var disse effektene innenfor den forventede variasjonsbredden. Det anbefales derfor ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til belimumab. IgG1-molekyler, slik som belimumab, brytes ned av bredt distribuerte

proteolytiske enzymer som ikke er begrenset til levervev, og det er lite sannsynlig at endringer i leverfunksjonen vil ha noen effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvekt/BMI

Vektnormalisert belimumab-dosering fører til redusert eksponering hos undervektige pasienter (BMI < 18,5) og til økt eksponering hos overvektige pasienter (BMI ≥ 30). BMI-avhengige endringer i eksponering førte ikke til tilsvarende endringer i effekt. Økt eksponering hos overvektige pasienter som fikk 10 mg/kg belimumab førte ikke til en total økning i bivirkningsfrekvens eller alvorlige bivirkninger sammenlignet med overvektige pasienter som fikk placebo. Høyere frekvens av kvalme, oppkast og diaré ble imidlertid observert hos overvektige pasienter. Ingen av disse gastrointestinale bivirkningene hos overvektige pasienter var alvorlige.

Ingen dosejustering er anbefalt for undervektige eller overvektige pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell helsefare for mennesker ved administrering av gjentatte doser basert på studier på toksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Intravenøs og subkutan administrering hos aper resulterte i en forventet reduksjon av antallet B-celler i perifert og lymfoid vev, uten assosierte toksikologiske funn.

Reproduksjonsstudier har vært utført hos drektige cynomolgusaper som fikk belimumab 150 mg/kg ved intravenøs infusjon (omtrent 9 ganger antatt maksimal klinisk eksponering hos mennesker) hver 2. uke i opptil 21 uker. Behandling med Benlysta var ikke assosiert med noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til maternal toksisitet, utviklingstoksisitet eller teratogenitet. Behandlingsrelaterte funn var begrenset til forventet reversibel reduksjon av B-celler hos både drektige og avkom, og til reversibel reduksjon av IgM hos avkom. Antallet B-celler gjenopprettet etter opphør av belimumab-behandling med omtrent 1 år post-partum hos voksne aper og ved 3 måneders alder hos avkom; IgM-nivåene hos avkom eksponert for belimumab *in utero* ble gjenopprettet ved 6 måneders alder.

Påvirkning på fertilitet hos hann- eller hunnaper ble undersøkt i en 6-måneders toksikologistudie med gjentatte doser av belimumab på 50 mg/kg eller høyere. Ingen behandlingsrelaterte endringer ble sett i reproduksjonsorganene hos kjønnsmodne hann- eller hunddyr. En uformell vurdering av menstruasjonssyklus hos hunnene viste ingen belimumab-relaterte endringer.

Siden belimumab er et monoklonalt antistoff er det ikke utført noen gentoksisitetsstudier. Ingen karsinogenitetsstudier eller studier på fertilitet (mannlig eller kvinnelig) er utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat (E330)

Natriumsitrat (E331)

Sukrose

Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Belimumab må ikke blandes med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år.

Rekonstituert løsning

Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker bør den rekonstituerte oppløsningen, dersom ikke brukt umiddelbart, beskyttes mot direkte sollys og lagres i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.

Rekonstituert og fortynnet løsning til infusjon

Oppløsning av Benlysta fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning kan lagres ved 2 °C - 8 °C eller ved romtemperatur (15 °C – 25 °C).

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til ferdig infusjon bør ikke overskride 8 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass (5 ml) av type 1 glass, som inneholder 120 mg pulver, med kork av silikonbasert klorbutylgummi og aluminiumforsegling.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass (20 ml) av type 1 glass, som inneholder 400 mg pulver, med kork av silikonbasert klorbutylgummi og aluminiumforsegling.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av 120 mg infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituering

Rekonstituering og fortynning må utføres under aseptiske forhold.

La hetteglasset stå i 10-15 minutter i romtemperatur (15 °C – 25 °C).

Det er anbefalt å bruke en kanyle på 21-25 gauge til å stikke gjennom gummiproppen ved rekonstituering og fortynning.

Hetteglasset med 120 mg belimumab til engangsbruk rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker for å oppnå en konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

Rett strålen med vann til injeksjonsvæsker ned langs siden av hetteglasset for å minske skumming. Rotér hetteglasset forsiktig i 60 sekunder. La hetteglasset stå i romtemperatur (15°C - 25°C) under

rekonstitueringen, og rotér forsiktig hetteglasset i 60 sekunder hvert 5. minutt til pulveret er oppløst. Skal ikke ristes. Rekonstituering er vanligvis ferdig innen 10 til 15 minutter etter at vannet er tilsatt, men kan ta opptil 30 minutter.

Den rekonstituerte oppløsningen må beskyttes mot sollys.

Dersom det brukes et mekanisk apparat til å rekonstituere Benlysta bør det ikke overskride 500 rpm, og hetteglasset bør ikke roteres lenger enn i 30 minutter.

Når rekonstitueringen er ferdig bør oppløsningen være opaliserende og fargeløs til svak gul og uten partikler. Små luftbobler forventes imidlertid og er akseptabelt.

Etter rekonstituering kan et volum på 1,5 ml (tilsvarende 120 mg belimumab) fjernes fra hvert hetteglass.

Fortynning

Det rekonstituerte legemidlet er fortynnet til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til intravenøs injeksjon er ikke forlikelig med Benlysta, og må ikke brukes.

Fra en 250 ml infusjonspose eller -flaske med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning, tas det ut og kastes et volum tilsvarende det volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen som kreves for pasientens dose. Deretter tilsettes det nødvendige volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen til infusjonsposen eller -flasken. Snu forsiktig posen eller flasken for å blande oppløsningen. Ubrukt oppløsning i hetteglasset må kasseres.

Inspiser Benlysta-oppløsningen visuelt for utfelling av partikler og misfarging før administrering. Kast oppløsningen dersom utfelling eller misfarging observeres.

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til avsluttet infusjon må ikke overskride 8 timer.

Tilberedning av 400 mg infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituering

Rekonstituering og fortynning må utføres under aseptiske forhold.

La hetteglasset stå i 10-15 minutter i romtemperatur (15 °C – 25 °C).

Det er anbefalt å bruke en kanyle på 21-25 gauge til å stikke gjennom gummiproppen ved rekonstituering og fortynning.

Hetteglasset med 400 mg belimumab til engangsbruk rekonstrueres med 4,8 ml vann til injeksjonsvæsker for å oppnå en konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

Rett strålen med vann til injeksjonsvæsker ned langs siden av hetteglasset for å minske skumming. Rotér hetteglasset forsiktig i 60 sekunder. La hetteglasset stå i romtemperatur (15°C - 25°C) under rekonstitueringen, og rotér forsiktig hetteglasset i 60 sekunder hvert 5. minutt til pulveret er oppløst. Skal ikke ristes. Rekonstituering er vanligvis ferdig innen 10 til 15 minutter etter at vannet er tilsatt, men kan ta opptil 30 minutter.

Den rekonstituerte oppløsningen må beskyttes mot sollys.

Dersom det brukes et mekanisk apparat til å rekonstituere Benlysta bør det ikke overskride 500 rpm, og hetteglasset bør ikke roteres lenger enn i 30 minutter.

Når rekonstitueringen er ferdig bør oppløsningen være opaliserende og fargeløs til svak gul og uten partikler. Små luftbobler forventes imidlertid og er akseptabelt.

Etter rekonstituering kan et volum på 5 ml (tilsvarende 400 mg belimumab) fjernes fra hvert hetteglass.

Fortynning

Det rekonstituerte legemidlet er fortynnet til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til intravenøs injeksjon er ikke forlikelig med Benlysta, og må ikke brukes.

Fra en 250 ml infusjonspose eller -flaske med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning, tas det ut og kastes et volum tilsvarende det volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen som kreves for pasientens dose. Deretter tilsettes det nødvendige volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen til infusjonsposen eller -flasken. Snu forsiktig posen eller flasken for å blande oppløsningen. Ubrukt oppløsning i hetteglasset må kasseres.

Inspiser Benlysta-oppløsningen visuelt for utfelling av partikler og misfarging før administrering. Kast oppløsningen dersom utfelling eller misfarging observeres.

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til avsluttet infusjon må ikke overskride 8 timer.

Administrasjonsmåte

Benlysta skal infunderes over en periode på 1 time.

Benlysta skal ikke infunderes samtidig med andre midler i samme intravenøse linje. Ingen studier av fysikalsk eller biokjemisk forlikelighet er utført for å evaluere samtidig administrering av Benlysta med andre midler.

Ingen uforlikeligheter mellom Benlysta og polyvinylklorid- eller polyolefin-poser har blitt observert.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/700/001
EU/1/11/700/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011

Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO:

09-2016

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Forpliktelse til å fullføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitt tidsrammer:

Beskrivelse	Frist
<p>Innehaver av markedsføringstillatelsen skal skaffe 1 års datarapport på en stor randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie på sikkerhet, basert på en protokoll godkjent av CHMP. Studien vil gå over minimum 1 år og skal evaluere insidensen av død uavhengig av årsak, og bivirkninger av spesiell interesse hos pasienter med systemisk lupus erythematosus. Disse bivirkningene av spesiell interesse inkluderer alvorlige infeksjoner (inkludert alvorlige og ikke-alvorlige opportunistiske infeksjoner og PML, malignitet (inkludert non-melanom hudkreft), alvorlige infusjons- og overfølsomhetsreaksjoner og alvorlige psykiatriske hendelser inkludert stemningslidelser, angst og selvmord.</p>	<p>31. desember 2019</p>
<p>Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også skaffe en datarapport på et langsiktig, kontrollert sikkerhetsregister hvor alle pasientene følges i minst 5 år, basert på en protokoll godkjent av CHMP. Sikkerhetsregisteret vil evaluere forekomst av alle dødsårsaker og spesifikke bivirkninger hos pasienter med systemisk lupus erythematosus. Disse spesifikke bivirkningene inkluderer alvorlige infeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner og PML), utvalgte alvorlige psykiatriske hendelser, og malignitet (inkludert non-melanom hudkreft).</p>	<p>28. februar 2026</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 120 mg belimumab (80 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sitronsyremonohydrat (E330), natriumsitrat (E331), sukrose, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/700/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 mg belimumab (80 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sitronsyremonohydrat (E330), natriumsitrat (E331), sukrose, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/700/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

120 mg HETTEGLASS MERKING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belimumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

400 mg HETTEGLASS MERKING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/700/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

belimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Benlysta
3. Hvordan du bruker Benlysta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Benlysta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot

Benlysta er et legemiddel som brukes til å behandle lupus (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne (18 år eller eldre) hvor sykdomsaktiviteten fortsatt er høy til tross for standardbehandling.

Lupus er en sykdom hvor immunsystemet (systemet som bekjemper infeksjoner) angriper dine egne celler og vev, og forårsaker betennelse og organskade. Det kan påvirke nesten alle organer i kroppen, og antas å involvere en type hvite blodceller som kalles B-celler.

Benlysta inneholder belimumab (et monoklonalt antistoff). Det reduserer antall B-celler i blodet ditt ved å blokkere virkningen av BlyS. BlyS er et protein som hjelper B-cellene å leve lengre, og som finnes i høye nivåer hos mennesker med lupus.

Du vil bli gitt Benlysta i tillegg til din vanlige behandling mot lupus.

2. Hva du må vite før du bruker Benlysta

Bruk ikke Benlysta

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor belimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Rådfør deg med lege om dette gjelder deg

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Benlysta.

- dersom du har en pågående eller langvarig **infeksjon** eller dersom du ofte får infeksjoner. Legen din vil avgjøre om du kan bli gitt Benlysta.
- dersom du **planlegger å bli vaksinert eller nylig har blitt vaksinert** (i løpet av de siste 30 dager). Enkelte typer av vaksiner skal ikke gis rett før eller i løpet av behandlingen med Benlysta.
- dersom **din lupus påvirker nyrene eller nervesystemet ditt**
- dersom du har HIV eller lave nivåer av immunoglobuliner
- dersom du har eller har hatt hepatitt B eller C
- dersom du har hatt en organtransplantasjon, benmargtransplantasjon eller stamcelletransplantasjon
- dersom du har hatt kreft

Rådfør deg med legen din dersom noe av dette gjelder deg

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en alvorlig og livstruende infeksjon i hjernen. Sannsynligheten for å få PML kan være høyere dersom du behandles med legemidler som svekker immunsystemet, inkludert Benlysta.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får hukommelsestap, problemer med å tenke, problemer med å snakke eller gå, synstap, eller lignende problemer som har vart over flere dager.

Dersom du hadde disse symptomene før behandling med Benlysta:

Kontakt legen din umiddelbart hvis det skjer endringer i disse symptomene.

Andre legemidler og Benlysta

Rådfør deg med legen din dersom du behandles med cyklofosamid (et legemiddel som påvirker immunsystemet, og brukes til å behandle noen typer kreft og autoimmune sykdommer) eller et legemiddel som påvirker B-celler (brukt til å behandle kreft eller betennelsesykdommer). Kombinasjonen av slike legemidler og Benlysta kan gjøre immunsystemet ditt mindre effektivt. Dette kan øke risikoen for en alvorlig infeksjon.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

Benlysta anbefales normalt ikke dersom du er gravid

- **Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.** Legen din vil bestemme om du kan få Benlysta.
- **Hvis legen din råder deg til ikke å bli gravid, bruk et effektivt prevensjonsmiddel** mens du behandles med Benlysta og i minst 4 måneder etter siste dose.
- Rådfør deg med legen din **dersom du blir gravid mens du behandles med Benlysta.**

Dersom du ammer

- **Rådfør deg med legen din dersom du ammer.** Det er sannsynlig at Benlysta kan gå over i morsmelk. Legen din vil diskutere med deg om du må avslutte behandlingen med Benlysta mens du ammer, eller om du må stoppe amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Effekten av Benlysta på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ikke kjent.

Benlysta har lavt natriuminnhold

Benlysta inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som natriumfritt.

3. Hvordan du bruker Benlysta

En sykepleier eller lege vil gi deg Benlysta ved hjelp av en infusjon inn i en vene (intravenøs infusjon) over én time.

Legen din vil bestemme hvilken dose du trenger avhengig av kroppsvekten din. Den anbefalte dosen er 10 mg per kilogram (kg) kroppsvekt.

Du får vanligvis Benlysta på første behandlingsdag, og deretter 14 og 28 dager senere. Etter dette gis Benlysta vanligvis én gang hver 4. uke.

Legemidler som gis før en infusjon

Legen din kan gi deg legemidler som kan hjelpe å redusere infusjonsreaksjoner, før du får Benlysta. Disse kan inkludere en type legemiddel som kalles et antihistamin og et legemiddel for å forebygge feber. Du vil følges opp nøye, og dersom du får noen reaksjoner vil disse bli behandlet.

Avslutte behandlingen med Benlysta

Legen din vil bestemme om du trenger å avslutte behandlingen med Benlysta.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Overfølsomhetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner

Benlysta kan forårsake en infusjonsreaksjon eller en allergisk (overfølsomhets) reaksjon. Disse kan forekomme hos 1 til 10 av 100 personer og kan av og til være alvorlige, og noen ganger livstruende. Disse reaksjonene oppstår mest sannsynlig i løpet av dagen, eller dagen etter den første eller andre behandlingen med Benlysta.

Dersom du får noen av følgende symptomer på en overfølsomhetsreaksjon må du umiddelbart kontakte lege eller sykepleier, eller dra til akuttmottaket på det nærmeste sykehuset:

- hevelse av ansikt, lepper, munn eller tunge
- hvesing, pusteproblemer eller kortpustet
- utslett
- kløende, vablete utslett eller elveblest

Bivirkninger kan også forekomme senere med Benlysta (som oftest 5-10 dager etter en legemiddeldose) og omfatte en kombinasjon av symptomer som f.eks. utslett, kvalme, trøtthet (fatigue), muskelplager, hodepine og/eller hevelse i ansiktet.

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever noen av disse symptomene og spesielt en kombinasjon av disse symptomene.

Infeksjoner

Benlysta kan forårsake infeksjoner av ulike typer inkludert luftveisinfeksjon, nyreinfeksjon, infeksjon i nese eller svelg, tarminfeksjon osv. Disse kan ramme mer enn 10 av 100 personer, noe som kan være alvorlig og i sjeldne tilfeller føre til dødsfall.

Hvis du får noen av følgende symptomer på en infeksjon:

- feber
- hoste, pusteproblemer
- diaré, oppkast
- brennende følelse under vannlating.

Kontakt øyeblikkelig legen din eller sykepleier.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme mer enn 10 av 100 personer:

- bakterielle infeksjoner, f.eks. infeksjon i brystet eller blæren
- kvalme, diaré

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme 1 til 10 av 100 personer:

- høy temperatur eller feber
- lavt antall hvite blodceller
- infeksjon i nese, hals eller mage
- smerter i hender eller føtter
- migrene
- søvnløshet, depresjon

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme inntil 1 av 100 personer:

- alvorlige allergiske reaksjoner, noen ganger med hevelse i ansikt eller munn som forårsaker vanskeligheter med å puste
- hevelse i ansikt, lepper og tunge
- utslett
- kløende, vablete utslett eller elveblest

Rådfør deg med en lege eller en sykepleier umiddelbart dersom du får ett eller flere av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Benlysta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Benlysta

- Virkestoffet er belimumab.
Hvert 5 ml hetteglass inneholder 120 mg belimumab.

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 400 mg belimumab.

Etter rekonstituering inneholder løsningen 80 mg belimumab per ml.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat (E330), natriumsitrat (E331), sukrose og polysorbat 80.

Hvordan Benlysta ser ut og innholdet i pakningen

Benlysta leveres som et hvitt til off-white pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass med en silikonbasert gummikork med en aluminiumforsegling.

Det er 1 hetteglass i hver kartong.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Parma
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

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

France

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
[Tel:+ 385](tel:+38516051999) 1 6051 999

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ireland

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími:+354 535 7000

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Sverige

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert 09-2016

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk og håndtering – rekonstituering, fortynning og administrering

1) **Hvordan du rekonstituerer Benlysta**

Rekonstituering og fortynning må foretas under aseptiske forhold.

La hetteglasset stå 10-15 minutter for å varme hetteglassene til romtemperatur (15 °C – 25 °C).

Det er anbefalt å bruke en kanyle på 21-25 gauge til å stikke gjennom gummiproppen ved rekonstituering og fortynning.

ADVARSEL: Hetteglassene med 5 ml og 20 ml rekonstitueres med ulikt volum av fortynningsmiddel, se under:

120 mg hetteglass

Hetteglass med 120 mg Benlysta til engangsbruk skal rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæsker for å få en total konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

400 mg hetteglass

Hetteglasset med 400 mg Benlysta til engangsbruk skal rekonstitueres med 4,8 ml vann til injeksjonsvæsker for å få en total konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

Mengde Benlysta	Hetteglass-størrelse	Volum av fortynningsmiddel	Total konsentrasjon
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Retts strålen med vann til injeksjonsvæsker ned langs siden av hetteglasset for å minske skumming. Rotér hetteglasset forsiktig i 60 sekunder. La hetteglasset stå i romtemperatur (15°C - 25°C) under rekonstitueringen, og rotér forsiktig hetteglasset i 60 sekunder hvert 5. minutt til pulveret er oppløst. Skal ikke ristes. Rekonstituering er vanligvis ferdig innen 10 til 15 minutter etter at vannet er tilsatt, men kan ta opptil 30 minutter. Den rekonstituerte oppløsningen må beskyttes mot sollys.

Dersom det brukes et mekanisk apparat til å rekonstituere Benlysta bør det ikke overskride 500 rpm, og hetteglasset bør ikke vendes lenger enn i 30 minutter.

2) **Før fortynning av Benlysta**

Når rekonstitueringen er ferdig skal oppløsningen være opaliserende og fargeløs til svak gul og uten partikler. Små luftbobler forventes imidlertid og er akseptabelt.

120 mg hetteglass

Etter rekonstituering kan et volum på 1,5 ml (tilsvarende 120 mg belimumab) trekkes ut fra hvert 5 ml hetteglass.

400 mg hetteglass

Etter rekonstituering kan et volum på 5 ml (tilsvarende 400 mg belimumab) trekkes ut fra hvert 20 ml hetteglass.

3) Fortynning av løsningen til infusjon

Det rekonstituerte legemidlet skal fortynnes til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til intravenøs injeksjon er ikke forlikelig med Benlysta og må ikke brukes.

Bruk en 250 ml infusjonspose eller -flaske med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning. Trekk ut og kast et volum som tilsvarer det volumet som skal injiseres i infusjonsposen/-flasken. Deretter tilsettes det nødvendige volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen til infusjonsposen eller -flasken. Snu forsiktig posen eller flasken for å blande oppløsningen. Ubrukt oppløsning i hetteglasset må kasseres.

Inspisér Benlysta-oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kassér oppløsningen dersom utfelling eller misfarging observeres.

Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke skal brukes umiddelbart, skal den beskyttes mot direkte sollys og lagres i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C. Oppløsninger fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning kan oppbevares ved 2 °C – 8 °C eller i romtemperatur (15°C - 25°C).

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til avslutning av infusjonen må ikke overskride 8 timer.

4) Administrasjonsmåte for fortynnet løsning

Benlysta skal infunderes over en periode på 1 time.

Benlysta skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse linje som andre legemidler. Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Benlysta og polyvinylklorid- eller polyolefinposer.
