

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб (belimumab).

Белимумаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло, произведено в клетъчна линия от бозайник (NS0) по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 0,1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекция)

Прозрачен до опалесциращ безцветен до бледожълт разтвор с рН 6 и осмолалитет 270 – 320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Benlysta е показан за допълваща терапия при пациенти на възраст на и над 5 години с активен, автоантитяло-позитивен системен лупус еритематодес (СЛЕ) с висока степен на активност на болестта (напр. положителни антитела срещу двойноверижна ДНК (dsDNA) и нисък комплемент) въпреки приложението на стандартна терапия (вж. точка 5.1).

Benlysta е показан за лечение на възрастни пациенти с активен лупусен нефрит в комбинация с основните имunosупресорни терапии (вж. точка 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Benlysta трябва да се започне и да се наблюдава от квалифициран лекар с опит в диагностицирането и лечението на СЛЕ. Препоръчва се прилагането на първата подкожна инжекция Benlysta да се извърши под наблюдението на медицински специалист в условия, осигуряващи овладяване на реакции на свръхчувствителност при необходимост. Медицинският специалист трябва да осигури подходящо обучение в техниката на подкожно приложение и обучение за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Benlysta може да се инжектира самостоятелно от пациента или може да му бъде прилаган от грижещия се за него, след като медицинският специалист прецени, че това е подходящо.

При пациенти под 10-годишна възраст Benlysta в предварително напълнена писалка трябва да се прилага от медицински специалист или обучено лице, което се грижи за пациента.

Дозировка

СЛЕ

Състоянието на пациента трябва да се оценява непрекъснато. Трябва да се обмисли прекратяване на терапията с Benlysta, ако след 6 месеца лечение не е постигнато подобрене в контрола на заболяването.

Възрастни

Препоръчителната доза е 200 mg веднъж седмично, приложена подкожно. Дозирането не е въз основа на теглото (вж. точка 5.2).

Деца и юноши (на възраст 5 до под 18 години)

Препоръчителната доза за подкожно приложение е според теглото (вж. точки 5.1 и 5.2).

Телесно тегло	Препоръчителна доза
≥ 50 kg	200 mg веднъж седмично
30 до < 50 kg	200 mg на всеки 10 дена
15 до < 30 kg	200 mg на всеки 2 седмици

Лупусен нефрит

Възрастни

При пациенти, започващи терапия с Benlysta за активен лупусен нефрит, препоръчителната схема на прилагане е с доза 400 mg (две инжекции по 200 mg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, а след това 200 mg веднъж седмично. При пациенти, продължаващи терапия с Benlysta за активен лупусен нефрит, препоръчителната дозировка е 200 mg веднъж седмично. Benlysta трябва да се използва в комбинация с кортикостероиди и микофенолат или циклофосфамид за индукция, или микофенолат или азатиоприн за поддържаща терапия. Състоянието на пациента трябва да се оценява непрекъснато.

Пропуснати дози

Ако е пропусната доза, се препоръчва тя да се приложи възможно най-скоро. След това пациентите може да възобновят приложението на доза в обичайния за тях ден или да започнат нов график от деня, в който е приложена пропуснатата доза.

Промяна на деня за прилагане по график

Ако пациентите желаят да променят деня за прилагане по график, следващата доза може да се приложи в новия предпочитан ден от седмицата. След това пациентът може да продължи с новия график от този ден, дори ако интервалът между дозите временно е по-малък от обикновено.

Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

СЛЕ

Ако пациент със СЛЕ преминава от интравенозно приложение на Benlysta към подкожно приложение, първата подкожна инжекция трябва да се приложи 1 до 4 седмици след последната интравенозна доза (вж. точка 5.2).

Лупусен нефрит

Ако пациент с лупусен нефрит преминава от интравенозно приложение на Benlysta към подкожно приложение, се препоръчва първото подкожно инжектиране на доза 200 mg да се извърши 1 до 2 седмици след последната интравенозна доза. Това преминаване може да стане по което и да е време след като на пациента са приложени първите 2 интравенозни дози (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Данните при пациенти на възраст ≥ 65 години са ограничени (вж. точка 5.1). При пациенти в старческа възраст Benlysta трябва да се прилага с повишено внимание. Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Белимумаб е проучван при малък брой пациенти със системен лупус еритематодес с бъбречно увреждане. Въз основа на наличната информация, не се налага корекция на дозата при пациенти с леко, умерено тежко или тежко бъбречно увреждане. Все пак, поради липсата на данни, при пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва приложението да е с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания с Benlysta при пациенти с чернодробно увреждане. Малко вероятно е при тази група пациенти да се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

СЛЕ

Безопасността и ефикасността на подкожното приложение на Benlysta при деца под 5-годишна възраст или с тегло под 15 kg не са установени. Липсват данни.

Лупусен нефрит

Безопасността и ефикасността на подкожното приложение на Benlysta при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Предварително напълнената писалка трябва да се използва единствено за подкожно инжектиране. Препоръчителните места на инжектиране са коремната област или бедрото. При инжектиране в една и съща област пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват за всяка инжекция различно място на приложение. Инжекциите никога не трябва да се прилагат в области, където кожата е чувствителна, натъртена, зачервена или твърда. Когато се прилага доза 400 mg на едно и също място, препоръчва се 2-те отделни инжекции по 200 mg да се приложат на разстояние най-малко 5 cm една от друга.

Подробни указания за подкожното приложение на Benlysta в предварително напълнена писалка са предоставени в края на листовката (вижте указанията стъпка по стъпка).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Benlysta не е проучвана при посочените по-долу групи пациенти и не се препоръчва при:

- тежък активен лупус на централната нервна система
- HIV
- анамнестични данни за минала или настояща инфекция с хепатит В или С
- хипогамаглобулинемия ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) или IgA дефицит ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$)
- анамнестични данни за голяма органна трансплантация или трансплантация на хемопоезични стволови клетки или костен мозък, както и бъбречна трансплантация.

Съпътстващо приложение с терапия, насочена към В-клетките

Наличните данни не подкрепят съпътстваща употреба на ритуксимаб с Benlysta при пациенти със СЛЕ (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на Benlysta с други терапии, насочени срещу В-клетките.

Свръхчувствителност

Подкожното или интравенозно приложение на Benlysta може да доведе до реакции на свръхчувствителност, които могат да са тежки и фатални. В случай на тежка реакция приложението на Benlysta трябва да се прекъсне и да се приложи подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.2). Рискът от развитие на реакции на свръхчувствителност е най-голям при първите две дози. Независимо от това, рискът трябва да се има предвид при всяко приложение. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск. Също така са наблюдавани рецидиви на клинично значими реакции, след начално правилно лечение на симптомите (вж. точки 4.2 и 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че са възможни реакции на свръхчувствителност в деня на приложение или няколко дни след това, както и за потенциалните признаци и симптоми и за възможността от рецидив. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят незабавно медицинска помощ при появата на някой от тези симптоми. Листовката трябва да е на разположение на пациента. Наблюдавани са също реакции на свръхчувствителност от забавен тип, които не са остри и включват симптоми като обрив, гадене, умора, миалгия, главоболие и оток на лицето.

При клинични проучвания с интравенозно приложение сериозните инфузионни реакции и реакциите на свръхчувствителност включват анафилактична реакция, брадикардия, хипотония, ангиоедем и диспнея. Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта Benlysta прах за концентрат за инфузионен разтвор (точка 4.4).

Инфекции

Механизмът на действие на белимумаб може да повиши риска за развитие на инфекции при възрастни и деца с лупус, включително опортюнистични инфекции, и рискът може да е по-висок при по-малките деца. В контролирани клинични проучвания честотата на сериозни инфекции е подобна в групите на Benlysta и плацебо; инфекции с летален изход обаче (напр. пневмония и сепсис) са наблюдавани по-често при пациенти, на които се прилага Benlysta, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли ваксинация с пневмококова ваксина преди започване на лечението с Benlysta. Benlysta не трябва да се започва при пациенти с активни сериозни инфекции (включително сериозни хронични инфекции). Лекарите трябва да са с повишено внимание и да оценяват внимателно дали се очаква ползите да надхвърлят рисковете, когато обмислят приложение на Benlysta при пациенти с анамнеза за рецидивираща

инфекция. Лекарите трябва да съветват пациентите да се свързват с лекаря си, ако при тях се появят симптоми на инфекция. Пациентите, които развиват инфекция по време на лечение с Benlysta, трябва да се наблюдават непосредствено и внимателно да се обмисли прекъсване на имunosупресивната терапия, включително Benlysta, до овладяване на инфекцията. Не е известен рискът от приложение на Benlysta при пациенти с активна или латентна туберкулоза.

Депресия и суицидност

В контролирани клинични проучвания с интравенозно и подкожно приложение са съобщавани психични нарушения (депресия, суицидни намерения и поведение, включително самоубийства), по-често при пациенти, приемащи Benlysta (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да оценят риска от депресия и самоубийство като вземат предвид анамнезата на пациента и настоящия психиатричен статус преди лечението с Benlysta, и да продължат да проследяват пациентите по време на лечението. Лекарите трябва да посъветват пациентите (и хората, които се грижат за тях, където е подходящо) да се свързват с техните медицински специалисти при нови или влошаващи се психични симптоми. При пациенти, при които се появят такива симптоми, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Тежки кожни нежелани реакции

Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Stevens – Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS) и токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на SJS и TEN и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на Benlysta трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил SJS или TEN при употребата на Benlysta, никога отново не трябва да се започва лечение с Benlysta на този пациент.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) е съобщавана при лечение на СЛЕ с Benlysta. Лекарите трябва особено да внимават за симптоми, насочващи към ПМЛ, които пациентите може да не забележат (напр. когнитивни, неврологични или психиатрични симптоми или признаци). Пациентите трябва да се проследяват за всеки от тези нови или влошаващи се симптоми или признаци и, ако такива симптоми/признаци се появят, трябва да се обмислят консултация с невролог и подходящи диагностични мерки за ПМЛ според клиничните показания. Ако има съмнения за ПМЛ, имunosупресивната терапия, включително Benlysta, трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ. Ако ПМЛ се потвърди, имunosупресивната терапия, включително Benlysta, трябва да се прекрати.

Имунизация

Не трябва да се прилагат живи ваксини 30 дни преди или едновременно с Benlysta, тъй като не е установена клиничната безопасност. Няма налични данни за вторично предаване на инфекция от хора, на които е направена жива ваксина, на пациенти на лечение с Benlysta.

Поради механизма си на действие, белимуаб може да повлияе на отговора при имунизации. Все пак, в неголямо проучване, оценяващо отговора към 23-валентна пневмококова ваксина общите имунни отговори към различните серотипове са сходни при пациенти със СЛЕ на лечение с Benlysta в сравнение с тези на стандартно имunosупресивно лечение по време на ваксинацията. Няма достатъчно данни, за да се направят заключения относно отговора към други ваксини.

Ограничени данни показват, че Benlysta не повлиява значитимо способността за поддържане на протективен имунен отговор към имунизации, които са направени преди приложение на

Benlysta. В подпроучване, малка група пациенти с предшестващи ваксинации срещу тетанус, пневмококи или грип запазват протективни титри след лечение с Benlysta.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Имуномодулиращите лекарствени продукти, включително Benlysta, могат да повишат риска от злокачествени заболявания. Необходимо е особено внимание при обмисляне на лечение с Benlysta при пациенти с анамнестични данни за злокачествено заболяване или при обмисляне на продължаване на лечението при пациенти, които междувременно развият злокачествено заболяване. Не са проучвани пациенти със злокачествени неопластични заболявания през последните 5 години, с изключение на пациенти с кожен базоцелуларен или спиноцелуларен карцином, или карцином на шийката на матката, който е ексцизиран напълно или лекуван адекватно.

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (вж. точка 2), който може да причини алергични реакции.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие. Образоването на някои CYP450 ензими се потиска от повишените нива на определени цитокини при хронично възпаление. Не е известно дали белимумаб може да е индиректен модулатор на тези цитокини. Не може да бъде изключен риск от индиректна редукция на активността на CYP от белимумаб. При започване или преустановяване на терапията с белимумаб трябва да се обмисли терапевтично проследяване за пациентите, на които се прилагат субстрати на CYP с нисък терапевтичен индекс, за които дозата се коригира индивидуално (напр. варфарин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Benlysta и най-малко 4 месеца след последното приложение.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Benlysta при бременни жени. Освен очаквания фармакологичен ефект, който е понижаване на броя на В-клетките, проучванията при маймуни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Benlysta не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали Benlysta се екскретира в кърмата и дали се абсорбира системно след поглъщане, но белимумаб е открит в млякото на женски маймуни, на които са прилагани по 150 mg/kg телесно тегло на всеки 2 седмици.

Тъй като майчините антитела (IgG) се екскретират в кърмата, се препоръчва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Benlysta, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на белимумаб върху фертилитета при човека. Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни не са оценявани в официални проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. От фармакологичните характеристики на белимумаб не се предвиждат нежелани ефекти върху тези дейности. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности, се препоръчва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежелани реакции на Benlysta.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на белимумаб при пациенти със СЛЕ е оценена в три предрегистрационни плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение и едно следващо регионално плацебо-контролирано проучване с интравенозно приложение, едно плацебо-контролирано проучване с подкожно приложение и две постмаркетингови плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение; безопасността при пациенти с активен лупусен нефрит е оценена в едно плацебо-контролирано проучване с интравенозно приложение.

Представените данни в таблицата по-долу отразяват експозицията на Benlysta при 674 пациенти със СЛЕ от трите предрегистрационни клинични проучвания и 470 пациенти в следващото плацебо-контролирано проучване, при които Benlysta е прилаган интравенозно (10 mg/kg телесно тегло с продължителност на инфузията 1 час на 0, 14-и, 28-и ден и след това на всеки 28 дни за до 52 седмици), и 556 пациенти със СЛЕ, при които Benlysta е прилаган подкожно (200 mg веднъж седмично до 52 седмици). Представените данни за безопасност включват данни след 52-ра седмица при някои пациенти със СЛЕ. Данните отразяват допълнителната експозиция на Benlysta при 224 пациенти с активен лупусен нефрит, при които Benlysta е прилаган интравенозно (10 mg/kg телесно тегло за до 104 седмици). Включени са и данни от следрегистрационни доклади.

Повечето пациенти са били и на едно или повече от следните съпътстващи лечения за СЛЕ: кортикостероиди, имуномодулиращи лекарствени продукти, антималярийни средства, нестероидни противовъзпалителни средства.

Нежелани реакции са съобщени при 84 % от пациентите на лечение с Benlysta и при 87 % от пациентите на плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция (≥ 5 % от пациентите със СЛЕ на лечение с Benlysta плюс стандартни грижи и с честота ≥ 1 % по-голяма от плацебо) е назофарингит. Пациентите, които прекъсват лечението поради нежелани реакции, са 7 % при лечение с Benlysta и 8 % при плацебо.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (> 5 % от пациентите с активен лупусен нефрит, лекувани с Benlysta плюс стандартната терапия) са инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища и херпес зостер. Частта на пациентите, които са преустановили терапията поради нежелани реакции, е 12,9 % от лекуваните с Benlysta пациенти и 12,9 % от пациентите, при които е прилагано плацебо.

Тежки кожни нежелани реакции: Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по класификацията на MedDRA по системно-органични класове и по честота. Използваните категории по честота са:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
С неизвестна честота	от наличните данни не може да бъде направена оценка.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Посочената честота е най-високата наблюдавана при всяка група.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации ¹	Много чести	Бактериални инфекции, напр. бронхит, инфекция на уринарния тракт
	Чести	Вирусен гастроентерит, фарингит, назофарингит, вирусна инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Левкопения
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност ²
	Нечести	Анафилактична реакция
	Редки	Забавен тип, не остри реакции на свръхчувствителност
Психични нарушения	Чести	Депресия
	Нечести	Суицидно поведение, суицидни намерения
Нарушения на нервната система	Чести	Мигрена
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Реакции на мястото на инжектиране ³ , уртикария, обрив
	Нечести	Ангиедем
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens – Johnson, токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в крайник

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Системни реакции, свързани с инфузията или инжектирането ² , пирексия
--	-------	--

¹ Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ и точка 4.4 „Инфекции“ за повече информация.

² „Реакции на свръхчувствителност“ покрива група от термини, включително анафилаксия, и може да се прояви с различни симптоми, включително хипотония, ангиоедем, уртикария или друг обрив, сърбеж и диспнея. „Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране“ покрива група от термини и може да се прояви с различни симптоми, включващи брадикардия, мигалгия, главоболие, обрив, уртикария, пирексия, хипотония, хипертония, замаяност и артралгия. Поради припокриването на признаците и симптомите не е възможно при всички случаи реакциите на свръхчувствителност да се разграничат от системните реакции, свързани с инфузия или инжектиране.

³ Отнася се единствено за формата за подкожно приложение.

Описание на избрани нежелани реакции

Представените по-долу данни са събрани от трите предрегистрационни клинични проучвания с интравенозно приложение (само интравенозна доза 10 mg/kg телесно тегло) и от клиничното проучване с подкожно приложение. Информацията в „Инфекции“ и „Психични нарушения“ включва и данни от едно постмаркетингово проучване.

Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране, и свръхчувствителност: Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране, и свръхчувствителност са наблюдавани главно в деня на приложение, но остри реакции на свръхчувствителност могат да се проявят и няколко дни след приложение на дозата. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск.

Честотата на инфузионните реакции и на реакциите на свръхчувствителност след интравенозно приложение, настъпили в рамките на 3 дни след инфузията, е 12 % в групата, получаваща Benlysta, и 10 % в групата на плацебо, като съответно при 1,2 % и 0,3 % се налага окончателно прекратяване на терапията.

Честотата на постинжекционните системни реакции и реакциите на свръхчувствителност, настъпили в рамките на 3 дни след подкожното приложение, е 7 % в групата, получаваща Benlysta, и 9 % в групата на плацебо. Клинично значимите реакции на свръхчувствителност, асоциирани с подкожното приложение на Benlysta, които налагат окончателно прекратяване на лечението, се съобщават при 0,2 % от пациентите, получили Benlysta и при нито един от пациентите на плацебо.

Инфекции: Общата честота на случаи на инфекции при предрегистрационни проучвания при СЛЕ с интравенозно и подкожно приложение е 63 % в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Инфекции, които се развиват при най-малко 3 % от пациентите на Benlysta и най-малко с 1 % по-често в сравнение с пациентите на плацебо, са вирусна инфекция на горните дихателни пътища, бронхит и бактериална инфекция на уринарния тракт. Сериозни инфекции се развиват при 5 % от пациентите в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Сериозните опортюнистични инфекции са изчислени съответно като 0,4 % и 0 % от тях. Инфекциите, които водят до прекратяване на лечението настъпват при 0,7 % от пациентите, получаващи Benlysta и при 1,5 % от пациентите на плацебо. Някои инфекции са тежки или фатални.

За информация относно инфекциите, наблюдавани при педиатрични пациенти със СЛЕ, вижте раздел „Педиатрична популация“ по-долу.

При проучването с лупусен нефрит пациентите получават основна стандартна терапия (вж. точка 5.1) и общата честота на инфекциите е 82 % при пациентите, получаващи Benlysta в

сравнение със 76 % при пациентите, получаващи плацебо. Сериозни инфекции настъпват при 13,8 % от пациентите, получаващи Benlysta и при 17,0 % от пациентите, получаващи плацебо. Летални инфекции настъпват при 0,9 % (2/224) от пациентите, получаващи Benlysta и при 0,9 % (2/224) от пациентите, получаващи плацебо.

В едно рандомизирано двойносляпо 52-седмично постмаркетингово проучване за безопасност при СЛЕ (BEL115467) за оценка на смъртността и определени нежелани събития при възрастни сериозни инфекции са наблюдавани при 3,7 % от пациентите, на които е прилаган Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно), и при 4,1 % от пациентите, на които е прилагано плацебо. Инфекции с летален изход (напр. пневмония и сепсис), обаче, са наблюдавани при 0,45 % (9/2002) от лекуваните с Benlysta пациенти и при 0,15 % (3/2001) от пациентите, на които е прилагано плацебо, а честотата на смъртните случаи вследствие на каквато и да е причина е съответно 0,50 % (10/2002) спрямо 0,40 % (8/2001). Повечето инфекции с летален изход са установени по време на първите 20 седмици от лечението с Benlysta.

Психични нарушения: В предрегистрационни клинични проучвания с интравенозно приложение при СЛЕ сериозни психични събития са съобщени при 1,2 % (8/674) от пациентите, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло и при 0,4 % (3/675) от пациентите, на които се прилага плацебо. Сериозна депресия е съобщена при 0,6 % (4/674) от пациентите, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло, и при 0,3 % (2/675) от пациентите, на които се прилага плацебо. Съобщени са две самоубийства при пациенти, лекувани с Benlysta (включително един, на който Benlysta е прилаган в доза 1 mg/kg телесно тегло).

В едно постмаркетингово проучване при СЛЕ сериозни психични събития са съобщавани при 1,0 % (20/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при 0,3 % (6/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Сериозна депресия е съобщавана при 0,3 % (7/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при < 0,1 % (1/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Общата честота на сериозни суицидни намерения или поведение, или на самонараняване без суицидно намерение е 0,7 % (15/2002) при пациентите, приемащи Benlysta и 0,2 % (5/2001) при плацебо-групата. Не е съобщено самоубийство в нито една от групите.

От горните проучвания с интравенозно приложение при СЛЕ не са изключени пациентите с психични нарушения в анамнезата.

В клиничното проучване с подкожно приложение при СЛЕ, от което са изключени пациентите с анамнеза за психични нарушения, сериозни психични събития са съобщавани при 0,2 % (1/556) от пациентите, приемащи Benlysta и при нито един пациент, приемащ плацебо. Няма съобщени сериозни, свързани с депресия, събития или самоубийства в нито една от групите.

Левкопения: Честотата на съобщените случаи при пациенти със СЛЕ на левкопения като нежелана реакция е 3 % в групата на Benlysta и 2 % в групата на плацебо.

Реакции на мястото на инжектиране: В изпитването с подкожно приложение при СЛЕ е установена честота на реакциите на мястото на инжектиране от 6,1 % (34/556) при пациентите на Benlysta и съответно от 2,5 % (7/280) при пациентите на плацебо. Тези реакции на мястото на инжектиране (най-често болка, еритем, хематом, сърбеж и уплътнение) са леки до умерени по тежест. По-голямата част от тях не изискват прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти се основава на едно проучване с подкожно приложение и едно проучване с интравенозно приложение.

В 52-седмично отворено проучване, в което на 25 педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) със СЛЕ Benlysta е прилаган подкожно с експозиция, подобна на тази при възрастни (200 mg с определен въз основа на телесното тегло интервал между дозите, на фона на съпътстващи терапии), профилът на безопасност при педиатрични пациенти, на които

Benlysta се прилага подкожно, е в съответствие с известния профил на безопасност на белимуаб.

В 52-седмично плацебо-контролирано проучване, в което на 53 пациенти (на възраст от 6 до 17 години) със СЛЕ се прилага Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно на 0, 14-и, 28-и ден и след това на всеки 28 дни, на фона на съпътстващи терапии), не са установени нови сигнали, свързани с безопасността, в педиатричната популация на възраст на и над 12 години (n = 43). Данните за безопасност при деца под 12-годишна възраст (n = 10) са ограничени.

Инфекции

Възрастова група от 5 до 11 години: инфекции са съобщени при 8/10 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 3/3 пациенти, на които се прилага плацебо, а сериозни инфекции са съобщени при 1/10 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 2/3 пациенти, на които се прилага плацебо (вж. точка 4.4).

Възрастова група от 12 до 17 години: инфекции са съобщени при 22/43 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 25/37 пациенти, на които се прилага плацебо, а сериозни инфекции са съобщени при 3/43 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 3/37 пациенти, на които се прилага плацебо. По време на отворената фаза на продължение на проучването има една инфекция с летален изход при един пациент, на който се прилага Benlysta интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит с предозиране на Benlysta. Съобщените нежелани реакции, свързани със случаи на предозиране, са в съответствие с тези, очаквани за белимуаб.

Две дози до 20 mg/kg телесно тегло с интервал 21 дни помежду им са прилагани при хора чрез интравенозна инфузия без повишаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции в сравнение с дози по 1, 4 или 10 mg/kg телесно тегло.

При случайно предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно и според случая да се прилага поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG04

Механизъм на действие

Белимуаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло, специфично за разтворимия човешки В-лимфоцит-стимулиращ протеин (BLyS, познат още като BAFF и TNFSF13B). Белимуаб блокира свързването на разтворимия BLyS, фактор за преживяемост на В-клетките, със съответните му рецептори на повърхността на тези клетки. Белимуаб не се свързва директно с В-клетките, но свързвайки се с BLyS инхибира преживяемостта на В-клетките, включително и на автореактивните В-клетки, и ограничава диференциацията на В-клетките в имуноглобулин-продуциращи плазматични клетки.

Нивата на BLYS са повишени при пациенти със СЛЕ и други автоимунни заболявания. Съществува връзка между плазмените нива на BLYS и активността на заболяването СЛЕ. Относителната роля на нивата на BLYS в патофизиологията на СЛЕ не е напълно изяснена.

Фармакодинамични ефекти

Средните нива на IgG на 52-ра седмица са понижени с 11 % при пациенти със СЛЕ на Benlysta, в сравнение с увеличение от 0,7 % при пациенти на плацебо.

При пациенти с анти-dsDNA антитела на изходно ниво, на 52-ра седмица средните нива на anti-dsDNA антитела са понижени с 56 % при пациенти, получаващи Benlysta, в сравнение с 41 % при пациенти на плацебо. При пациенти с анти-dsDNA антитела на изходно ниво, до 52-ра седмица, 18 % от пациентите на лечение с Benlysta стават анти-dsDNA негативни, в сравнение с 15 % от пациентите на плацебо.

При пациенти със СЛЕ с ниски нива на комплемента е наблюдавано нормализиране на C3 и C4 до 52-ра седмица, съответно при 42 % и 53 % от пациентите на лечение с Benlysta, и при 21 % и 20 % от пациентите на плацебо.

Benlysta значително понижава циркулиращите общи, преходни, наивни и СЛЕ В-клетки, както и плазматичните клетки на 52-ра седмица. Понижението при наивни и преходни В-клетки, както и при подтипа СЛЕ В-клетки се наблюдава най-рано на 8-ма седмица. Първоначално повишените клетки на паметта бавно се понижават спрямо изходните нива до 52-ра седмица.

В едно неконтролирано разширено проучване при СЛЕ е оценен В-клетъчния и IgG отговор по отношение на дългосрочното лечение с интравенозна Benlysta. След лечение в продължение на 7 години и половина (включващо 72-седмичното основно проучване) е наблюдавано значимо и устойчиво понижение на различни подтипове В-клетки, водещо до средно понижение на наивните В-клетки с 87 %, на паметовите В-клетки с 67 %, на активираните В-клетки с 99 %, и 92 % средно понижение на плазматичните клетки след повече от 7 години лечение. След около 7 години се наблюдава средно понижение на нивата на IgG с 28 %, като при 1,6 % от пациентите нивата на IgG са се понижали до под 400 mg/dl. В повечето случаи докладваната честота на нежелани реакции по време на проучването остава постоянна или намалява.

При пациенти с активен лупусен нефрит е установено покачване на серумните нива на IgG след лечение с Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно) или плацебо, което се свързва с намалена протеинурия. В сравнение с плацебо, в групата на Benlysta са установени по-малки покачвания в серумните IgG нива, както се очаква според известния механизъм на действие на белимумаб. На седмица 104, медианата на процентното покачване от изходната стойност на IgG е 17 % за Benlysta и 37 % за плацебо. Наблюдаваното понижение на стойностите на автоантителата, покачването на нивата на комплемента и намаляването на циркулиращите общи В-клетки и В-клетъчни подгрупи е в съответствие с проучванията при СЛЕ.

В едно проучване с интравенозно приложение при педиатрични пациенти със СЛЕ (на възраст от 6 до 17 години) и едно проучване с подкожно приложение при педиатрични пациенти със СЛЕ (на възраст от 10 до 17 години) фармакодинамичният отговор съответства на данните при възрастни.

Имуногенност

В проучването с подкожно приложение, в което са изследвани серумни проби от над 550 възрастни пациенти със СЛЕ, не са установени анти-белимумаб антитела по време на или след лечение с 200 mg белимумаб подкожно. В проучването при лупусен нефрит, в което на 224 възрастни пациенти се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно, не са установени анти-белимумаб антитела.

В едно проучване с интравенозно приложение при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години (n = 53) със СЛЕ и едно проучване с подкожно приложение при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години (n = 25) със СЛЕ при нито един от пациентите не са се появили анти-белимуаб антители.

Клинична ефикасност и безопасност

СЛЕ

Подкожно инжектиране

Ефикасността на Benlysta при подкожно приложение е оценена в едно рандомизирано двойнослепо плацебо-контролирано 52-седмично проучване фаза III (HGS1006-C1115; BEL112341) при 836 възрастни пациенти с клинична диагноза СЛЕ според критериите за класификация на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). Допустимите за включване пациенти са с активен СЛЕ, дефиниран като скор ≥ 8 по скалата SELENA-SLEDAI и позитивни резултати от изследвания за антинуклеарни антители (ANA или анти-dsDNA) (ANA титър $\geq 1:80$ и/или позитивни анти-dsDNA [≥ 30 единици/ml]) при скрининга. Пациентите са на установена схема на лечение на СЛЕ (стандартно лечение), включваща поне едно от следните (монотерапия или в комбинация): кортикостероиди, антималярни средства, НСПВС или други имunosупресори. Пациенти с тежък активен лупус на централната нервна система или тежък активен лупусен нефрит са изключени от проучването.

Това проучване е проведено в САЩ, Южна Америка, Европа и Азия. Средната възраст на пациентите е 37 години (обхват: 18 до 77 години), като повечето от тях (94 %) са жени. Фоновото лечение за лупус включва кортикостероиди (86 %; $> 7,5$ mg/дневно, преднизон еквивалент 60 %), имunosупресори (46 %) и антималярни средства (69 %). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават белимуаб 200 mg или плацебо, приложен подкожно веднъж седмично в продължение на 52 седмици.

На изходно ниво 62,2 % от пациентите са с висока активност на заболяването (SELENA SLEDAI скор ≥ 10), 88 % от пациентите са с кожно-лигавично засягане, 78 % са с мускулно-скелетни симптоми, 8 % са с хематологични промени, 12 % са с бъбречно и 8% са със съдово-органно засягане.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна крайна точка (SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ)), която определя отговора като покриване на всеки от посочените по-долу критерии на 52-ра седмица, в сравнение с изходното ниво:

- намаление с ≥ 4 точки на SELENA-SLEDAI скор, и
- липса на нов скор за органна локализация тип А по British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (Британска група за оценка на СЛЕ) или 2 нови скор за тип В органна локализация по BILAG, и
- без влошаване (повишаване с $< 0,30$ пункта) по Physician's Global Assessment скор (PGA) (Обща оценка на лекаря)

SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ) измерва подобрението по отношение на активността на СЛЕ заболяването, без влошаване в никоя органна система или в цялостното състояние на пациента.

Таблица 1. Дял на пациентите с отговор на 52-ра седмица

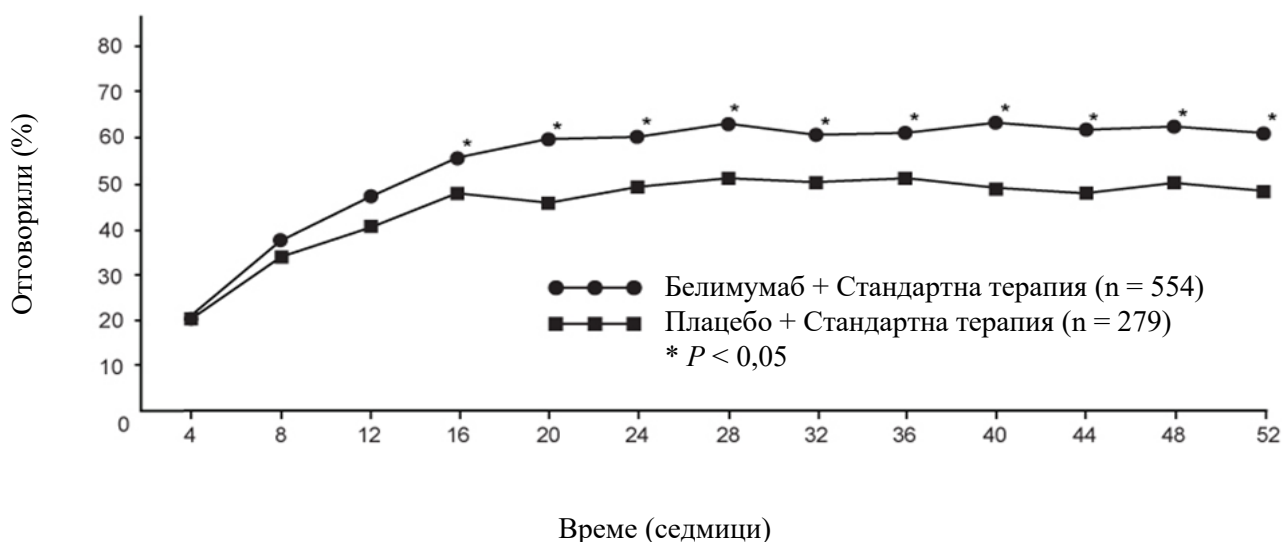
Отговор ¹	Плацебо ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg седмично (n = 554)
SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Наблюдавана разлика спрямо плацебо		12,98 %
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,68 (1,25; 2,25)
Компоненти на SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)		
Процент пациенти с понижение на SELENA-SLEDAI скоря ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Процент пациенти без влошаване според индекса по BILAG	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Процент пациенти без влошаване според PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ От анализите са изключени участниците, за които липсват данни от оценка на изходно ниво за някой от компонентите (един в групата на плацебо; двама в групата на Benlysta).

² Всички пациенти получават стандартна терапия.

Разликите между терапевтичните групи са забележими до седмица 16 и постоянни до 52-ра седмица (фигура 1).

Фигура 1. Съотношение на SRI отговорилите по посещение



Обострянятия на СЛЕ са дефинирани по модифицирания SELENA SLEDAI SLE Flare индекс. Рискът от появата на първо обостряне е намален с 22 % през 52-седмичния период на наблюдение в групата с приложение на Benlysta, в сравнение с групата на плацебо (коефициент на риск = 0,78; p = 0,0061). Средното време до появата на първото обостряне сред пациентите, получили обостряне се забавя при пациентите с приложение на Benlysta в сравнение с тези на плацебо (190 дни спрямо 141 дни). Тежки обострянния са наблюдавани при 10,6 % от пациентите в групата с приложение на Benlysta, в сравнение с 18,2 % от пациентите в групата на плацебо за 52-седмичния период на наблюдение (наблюдавана разлика в лечението = -7,6%). Рискът от тежки обострянния е намален с 49 % по време на 52-седмичния период на наблюдение в групата с приложение на Benlysta в сравнение с групата на плацебо (коефициент на

риск = 0,51; $p = 0,0004$). Средното време до появата на първото тежко обостряне сред пациенти, получили тежко обостряне, е забавено при пациенти на Benlysta в сравнение с тези на плацебо (171 дни спрямо 118 дни).

Процентът на пациентите, получили повече от 7,5 mg/дневно преднизон (или негов еквивалент) в началото на проучването, при които средната доза на кортикостероида е намалена най-малко с 25 % от изходната до дозов еквивалент на преднизон $\leq 7,5$ mg/дневно през седмиците от 40 до 52, е 18,2 % в групата на лечение с Benlysta и 11,9 % в групата на плацебо ($p = 0,0732$)

Benlysta показва подобрение по отношение на умората в сравнение с плацебо, измерено по FACIT-Fatigue скалата. Коригираната средна промяна в скората на 52-ра седмица от изходните стойности е значително по-голяма при Benlysta в сравнение с плацебо (4,4 спрямо 2,7, $p = 0,0130$).

Подгруповият анализ на първичната крайна точка доказва, че най-голяма полза се наблюдава при пациенти с по-висока активност на заболяването в началото на проучването, включително пациенти със SELENA SLEDAI скор ≥ 10 или пациенти, които се нуждаят от стероиди за контрол на заболяването, или пациенти с ниски нива на комплемента.

Допълнителна предварително установена серологично активна група, пациентите с ниски нива на комплемента и позитивни анти-dsDNA антитела в началото, също показва по-голям относителен отговор. Вижте Таблица 2 с резултати от този пример за група с по-висока активност на заболяването.

Таблица 2. Пациенти с ниски изходни нива на комплемента и позитивни dsDNA антитела

Подгрупа	Анти-dsDNA антитела позитивни И ниски нива на комплемента	
	Плацебо	Benlysta 200 mg седмично
Дял на пациентите с отговор по SRI на 52-ра седмица ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 ($p = 0,0014$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		17,41
Тежки обостряния за период от 52 седмици:	(n = 108)	(n = 248)
Пациенти с тежко обостряне (%)	31,5	14,1
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		17,4
Време до тежко обостряне [коефициент на риск (95 % CI)]		0,38 (0,24; 0,61) ($p < 0,0001$)
Намаление на преднизон с ≥ 25 % от изходните стойности до $\leq 7,5$ mg/дневно в периода от 24-та до 52-ра седмица ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 ($p = 0,0844$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		9,3

Подгрупа	Анти-dsDNA антитела позитивни И ниски нива на комплемента	
	Плацебо	Benlysta 200 mg седмично
Подобрение на FACIT скор за умора на 52-ра седмица спрямо изходните стойности (средно):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (средна разлика)		2,1

¹ От анализа на дела участници с отговор по SRI на 52-ра седмица са изключени участниците, за които липсват данни от оценка на изходно ниво (двама в групата на Benlysta).

² При пациенти с изходна доза на преднизон > 7,5 mg/дневно

Ефикасността и безопасността на Benlysta в комбинация с един цикъл ритуксимаб са проучени в рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 104-седмично проучване фаза III, включващо 292 пациенти (BLISS-BELIEVE). Първичната крайна точка е делът на лицата със степен на овладяване на заболяването, определена като SLEDAI-2K скор ≤ 2 , постигната без имunosупресори и с кортикостероиди в доза, еквивалентна на преднизон ≤ 5 mg/ден на 52-ра седмица. Това е постигнато при 19,4 % (n = 28/144) от пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с ритуксимаб, и при 16,7 % (n = 12/72) от пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с плацебо (съотношение на шансовете 1,27; 95 % CI: 0,60; 2,71; p = 0,5342). По-висока честота на нежелани събития (91,7 % спрямо 87,5 %), сериозни нежелани събития (22,2 % спрямо 13,9 %) и сериозни инфекции (9,0 % спрямо 2,8 %) са наблюдавани при пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с ритуксимаб, в сравнение с Benlysta в комбинация с плацебо.

Лупусен нефрит

Подкожно инжектиране

Ефикасността и безопасността на Benlysta 200 mg при подкожно приложение при пациенти с активен лупусен нефрит се основават на данните от прилагането на Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно и фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

В проучването при СЛЕ, при подкожно приложение, описано по-горе, пациентите с тежък активен лупусен нефрит са изключени. Дванадесет процента от пациентите, обаче, са имали органно засягане с локализация бъбреци на изходно ниво (въз основа на SELENA SLEDAI оценка). Проведено е следното проучване при активен лупусен нефрит.

Интравенозна инфузия

Ефикасността и безопасността на Benlysta 10 mg/kg телесно тегло, приложен интравенозно в продължение на 1 час в дни 0, 14, 28 и след това на всеки 28 дни, са оценени в едно 104-седмично рандомизирано (1:1), двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III (BEL114054) при 448 пациенти с активен лупусен нефрит. Пациентите са били с клинична диагноза СЛЕ съгласно критериите за класификация на ACR, лупусен нефрит Клас III, IV, и/или V, доказан с биопсия, и активно бъбречно заболяване при скрининга, налагащо стандартна терапия. Стандартната терапия включва кортикостероиди, от 0 до 3 интравенозни прилагания на метилпреднизолон (500 до 1 000 mg на прилагане), последвани от 0,5 до 1 mg/kg/ден преднизон перорално с обща дневна доза ≤ 60 mg/ден и постепенно намаляване до ≤ 10 mg/ден до 24-та седмица, с:

- микофенолат мофетил 1 до 3 g/ден перорално или микофенолат натрий 720 до 2 160 mg/ден перорално за индукция и като поддържаща доза, или
- циклофосфамид 500 mg интравенозно на всеки 2 седмици за 6 инфузии за индукция, последвани от азатиоприн перорално при таргетна доза 2 mg/kg/ден като поддържаща доза.

Това проучване е проведено в Азия, Северна Америка, Южна Америка и Европа. Медианата на възрастта на пациентите е 31 години (диапазон: 18 до 77 години); болшинството (88 %) са жени.

Първичната крайна точка за ефикасност е Първичен отговор за ефикасност от страна на бъбреците (Primary Efficacy Renal Response (PERR)) на 104-та седмица, дефиниран като отговор на 100-та седмица, потвърден с повторно измерване на следните параметри на 104-та седмица: съотношение протеин в урината:креатинин ($\text{uPCR} \leq 700 \text{ mg/g}$ ($79,5 \text{ mg/mmol}$)) и изчислена скорост на гломерулна филтрация ($\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или липса на спад в $\text{eGFR} > 20 \%$ в сравнение със стойността преди обострянето.

Основните вторични крайни точки включват:

- Пълен отговор от страна на бъбреците (Complete Renal Response (CRR)), определен като отговор на 100-та седмица, потвърден с повторно измерване на следните параметри на 104-та седмица: $\text{uPCR} < 500 \text{ mg/g}$ ($56,8 \text{ mg/mmol}$) и $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или липса на спад на $\text{eGFR} > 10 \%$ в сравнение със стойността преди обострянето.
- PERR на 52-ра седмица.
- Време до събитие, свързано с бъбреците или смърт (събитие, свързано с бъбреците, се дефинира като първа проява на терминален стадий на бъбречна болест, удвояване на стойността на серумния креатинин, влошаване на състоянието на бъбреците [определя се като повишена протеинурия и/или увредена бъбречна функция], или получаване на забранена от протокола терапия, свързана с бъбречното заболяване).

По отношение на крайните точки PERR и CRR, за да се считат пациентите за респондери, кортикостероидното лечение е трябвало да се намали до $\leq 10 \text{ mg/ден}$ след 24-та седмица. По отношение на тези крайни точки за нереспондери се считат пациентите, които рано са преустановили лечението, получили са забранена от протокола терапия или са се оттеглили рано от проучването.

Частта от пациентите, достигнали PERR на 104-та седмица е значително по-голяма при пациентите, приемащи Benlysta в сравнение с плацебо. Основните вторични крайни точки за ефикасност също показват значително подобрение с Benlysta в сравнение с плацебо (Таблица 3).

Таблица 3. Резултати за ефикасност при възрастни пациенти с лупусен нефрит

Крайна точка за ефикасност	Плацебо (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Наблюдавана разлика спрямо плацебо	Съотношение на шансовете/ коефициент на риск спрямо плацебо (95 % CI)	Р- стойност
PERR на 104-та седмица¹ Респондери	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Компоненти на PERR					
Съотношение уринен протеин:креатинин ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² или липса на спад в eGFR от > 20 % в сравнение със стойността преди обострянето	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Неуспех, несвързан с лечението ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR на 104-та седмица¹ Респондери	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Компоненти на CRR					
Съотношение протеин в урината:креатинин < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² или липса на спад в eGFR в сравнение със стойността преди обострянето от > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Неуспех, несвързан с лечението ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR на 52-ра седмица¹ Респондери	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Време до събитие, свързано с бъбреците или смърт¹ Процент пациенти със събитие ²	28,3 %	15,7 %	-		
Време до събитие [Коефициент на риск, HR (95% CI)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

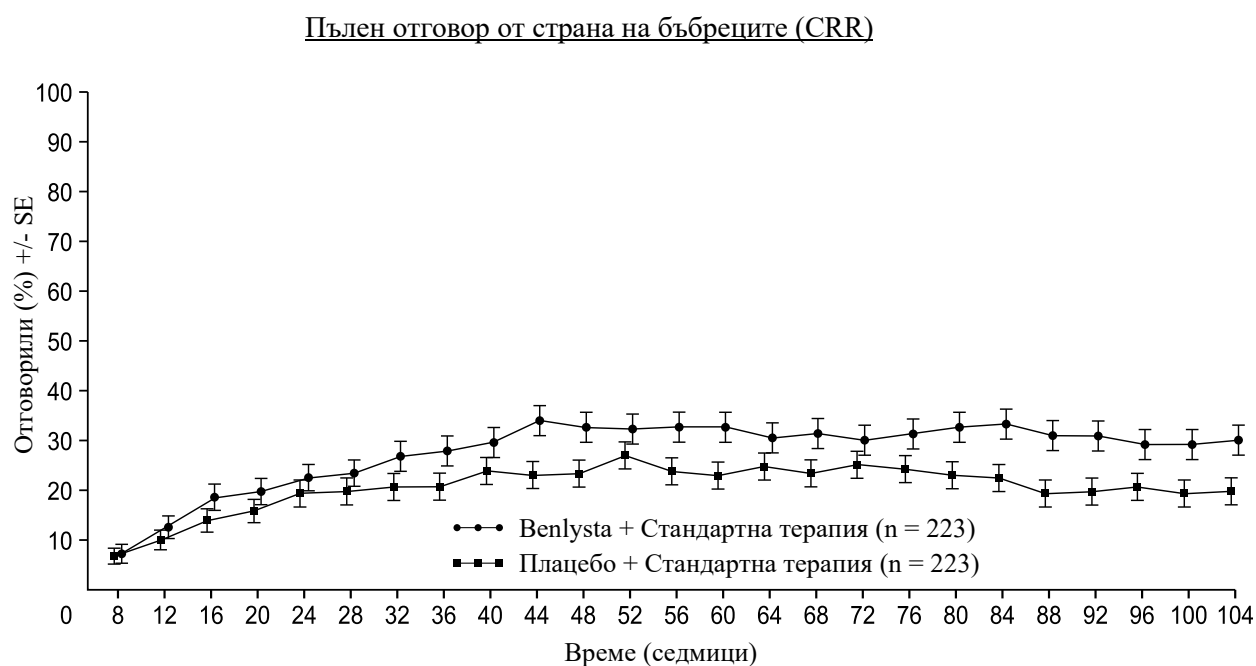
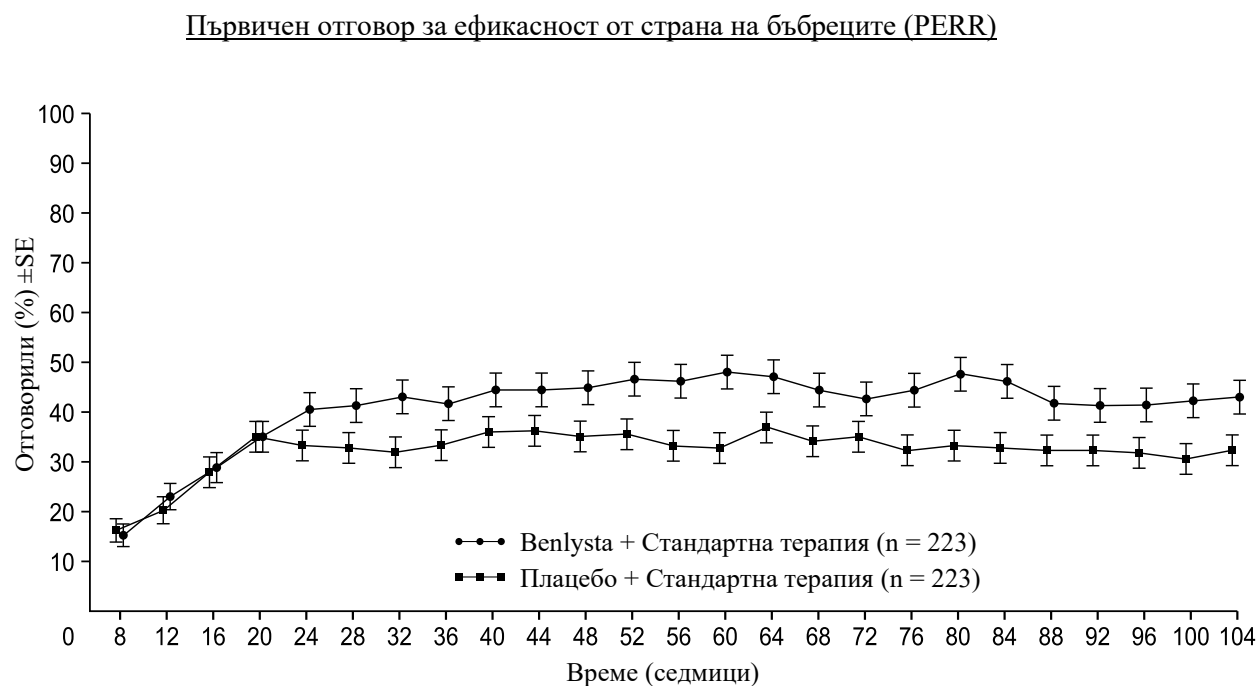
¹ PERR на 104-та седмица е първичният анализ за ефикасност; CRR на 104-та седмица, PERR на 52-ра седмица и времето до събитие, свързано с бъбреците или смърт са включени в предварително определената схема на тестване.

² Когато смъртните случаи са изключени от анализа (1 за Benlysta; 2 за плацебо), процентът на пациентите с бъбречно-свързано събитие е 15,2 % за Benlysta, сравнен с 27,4 % за плацебо (HR = 0,51; 95 % CI: 0,34; 0,78).

³ Неуспех на терапията: Пациенти, които приемат забранено от протокола лекарство.

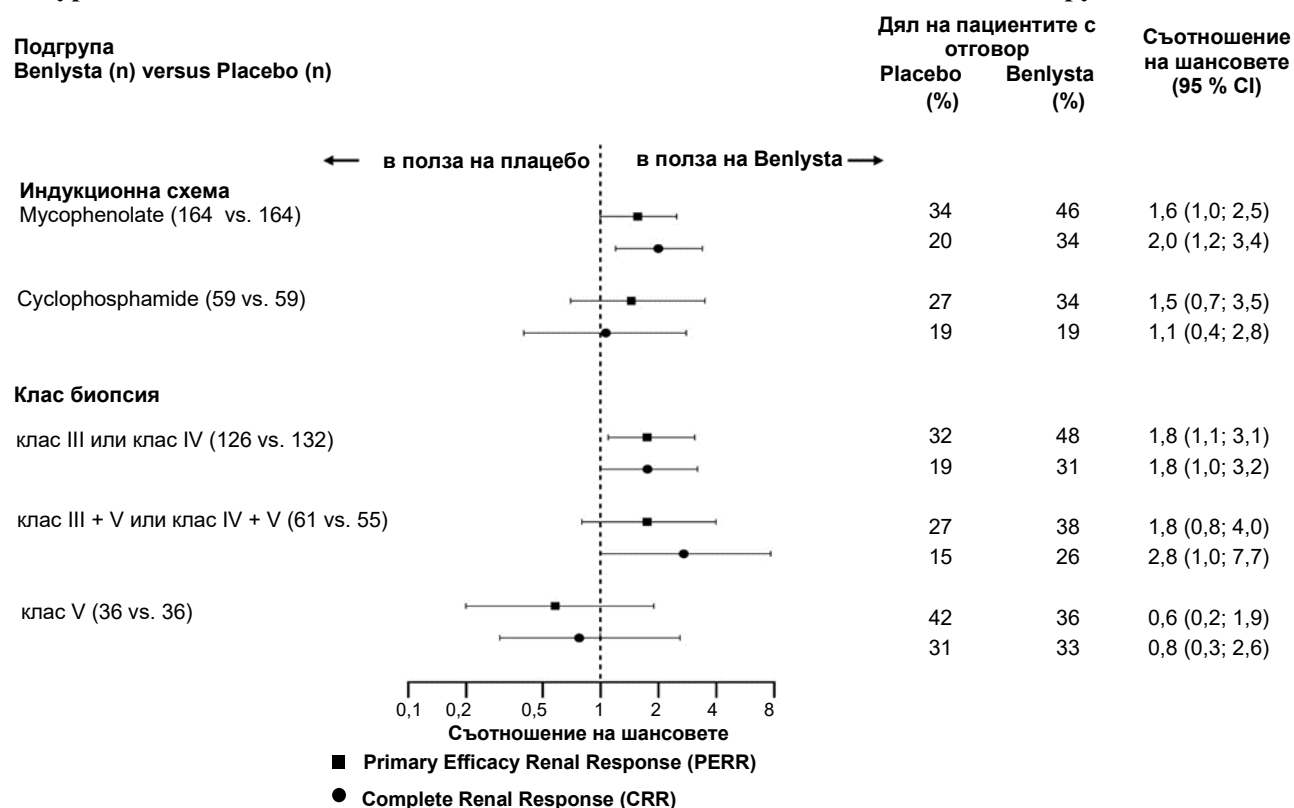
Числено по-голям процент от пациентите, приемащи Benlysta, са достигнали PERR в началото на 24-та седмица в сравнение с плацебо и тази разлика в лечението се поддържа до 104-та седмица. В началото на 12-та седмица, числено по-голям процент от пациентите, приемащи Benlysta са достигнали CRR в сравнение с плацебо и тази разлика в лечението се поддържа до 104-та седмица. (Фигура 2).

Фигура 2. Дял на пациентите с отговор при възрастни с лупусен нефрит по визита



В подгрупови описателни анализи са проучвани ключовите крайни точки за ефикасност (PERR и CRR) по индукционен режим (микофенолат или циклофосфамид) и клас от биопсията (Клас III или IV, Клас III + V или Клас IV + V, или Клас V) (Фигура 3).

Фигура 3. Съотношение на шансовете от PERR и CRR на 104-та седмица в подгрупите



Възраст и раса

Възраст

Не са установени разлики в ефикасността или безопасността при пациентите ≥ 65 години, на които Benlysta е прилагана интравенозно или подкожно, в сравнение с общата популация в плацебо-контролираните проучвания. Броят на пациентите на възраст ≥ 65 години, обаче, (62 пациенти за ефикасността и 219 за безопасността) не е достатъчен, за да се определи дали отговорът при тях се различава в сравнение с по-младите пациенти.

Чернокожи пациенти

В плацебо-контролираните клинични проучвания с Benlysta, приложена подкожно, са включени прекалено малко чернокожи пациенти, за да се направят съдържателни заключения за ефекта на расата върху клиничните резултати.

Безопасността и ефикасността на Benlysta, приложена интравенозно, е проучена при чернокожи пациенти. Наличните понастоящем данни са описани в кратката характеристика на продукта Benlysta 120 mg и 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Педиатрична популация

СЛЕ

Подкожно инжектиране

Безопасността и ефикасността на Benlysta, прилаган подкожно на педиатрични пациенти на възраст 5 до < 18 години с активен СЛЕ, се подкрепя от популационен фармакокинетичен модел и симулация, интегриращи данни от отворено фармакокинетично проучване при

25 педиатрични пациенти с активен СЛЕ, на които Benlysta е прилаган подкожно (200908), и проучване при педиатрични пациенти с активен СЛЕ, на които Benlysta е прилаган интравенозно (PLUTO), описано по-долу (вж. точка 5.2).

Интравенозна инфузия

Безопасността и ефикасността на Benlysta са оценени в едно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично проучване (PLUTO) при 93 педиатрични пациенти с клинична диагноза СЛЕ съгласно класификационните критерии на ACR. Към момента на скрининга пациентите са с активен СЛЕ, дефиниран като SELENA-SLEDAI скор ≥ 6 и положителни резултати от изследването за автоантитела, както е описано при изпитванията при възрастни. Пациентите са били на установена схема за лечение на СЛЕ (стандартно лечение) и критериите за включване са подобни на тези при проучванията при възрастни. Пациенти с тежък активен лупусен нефрит, тежък активен лупус на ЦНС, първичен имунодефицит, дефицит на IgA или остра или хронична инфекции, изискващи лечение, не са включени в проучването. Проучването е проведено в САЩ, Южна Америка, Европа и Азия. Медианата на възрастта на пациентите е 15 години (диапазон от 6 до 17 години). Във възрастовата група от 5 до 11 години ($n = 13$) SELENA-SLEDAI скорът е в диапазон от 4 до 13, а в групата на възраст от 12 до 17 години ($n = 79$) SELENA-SLEDAI скорът е в диапазон от 4 до 20. Повечето пациенти (94,6%) са от женски пол. Проучването няма мощност за провеждане на статистически сравнения и всички данни са описателни.

Първичната крайна точка за ефикасност е индекс на отговор при СЛЕ (SLE Responder Index (SRI)) на 52-ра седмица, както е описано в изпитванията с интравенозно приложение при възрастни. Делът на педиатричните пациенти, при които се постига отговор по SRI, е по-голям при пациентите, на които се прилага Benlysta, в сравнение с тези на плацебо. Отговорът по отношение на индивидуалните компоненти на крайната точка съответства на този по SRI (Таблица 4).

Таблица 4. Дял на педиатричните пациенти с отговор на 52-ра седмица

Отговор ¹	Плацебо (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Индекс на отговор при СЛЕ (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,49 (0,64; 3,46)
Компоненти на индекс на отговор при СЛЕ		
Процент пациенти с понижение на SELENA-SLEDAI скор ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,62 (0,69; 3,78)
Процент пациенти без влошаване според индекса по BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,96 (0,77; 4,97)
Процент пациенти без влошаване според PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,70 (0,66; 4,39)

¹ От анализите са изключени участниците, за които липсват данни от оценка на изходно ниво за някой от компонентите (1 в групата на плацебо).

При пациентите, при които е настъпило тежко обостряне по време на проучването, медианата на времето от включването им в проучването до първото тежко обостряне е 150 дена в групата на Benlysta и 113 дена в групата на плацебо. Тежки обостряния в периода на 52-седмичното наблюдение са наблюдавани при 17,0% в групата на Benlysta и при 35,0% в групата на плацебо (наблюдавана разлика между лечението = 18,0%; коефициент на риск = 0,36; 95% CI: 0,15; 0,86). Това е в съответствие с находките от клиничните изпитвания при възрастни с интравенозно приложение.

При прилагане на критериите за оценка на отговора при ювенилен СЛЕ на Международната организация за педиатрични ревматологични изпитвания/Американския колеж по ревматология (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR)) е установено подобрене при по-голям процент от педиатричните пациенти, на които се прилага Benlysta, в сравнение с тези на плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Дял на пациентите с отговор според критериите на PRINTO/ACR на 52-ра седмица

	Дял пациенти с поне 50% подобрене в които и да е 2 от 5-те компонента ¹ , като в не повече от един от останалите компоненти има влошаване с повече от 30%		Дял пациенти с поне 30% подобрене в които и да е 3 от 5-те компонента ¹ , като в не повече от един от останалите компоненти има влошаване с повече от 30%	
	Плацебо n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Плацебо n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Отговор, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Наблюдавана разлика спрямо плацебо		25,38		25,33
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Петте компонента на PRINTO/ACR представляват процентната промяна на 52-ра седмица в: Общата оценка от родителя (Parent's Global Assessment, Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI скор, 24-часовата протеинурия и скор по раздела за физическото функциониране по Педиатричния въпросник за качеството на живот – генерична базова скала (Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale, PedsQL GC).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри при подкожното приложение на Benlysta, посочени по-долу, се основават на оценка на популационните параметри от 661 участници, включващи 554 пациенти със СЛЕ и 107 здрави лица.

Абсорбция

Benlysta в предварително напълнена писалка се прилага чрез подкожно инжектиране.

Бионаличността на белимуаб след подкожно приложение е приблизително 74 %. Стационарно състояние на експозицията се достига след приблизително 11 седмици на подкожно приложение. Максималната серумна концентрация (C_{max}) на белимуаб е 108 µg/ml при стационарно състояние.

Разпределение

Белимумаб се разпределя в тъканите с обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) приблизително 5 литра.

Биотрансформация

Белимумаб е протеин, за който очаквания метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез широко разпространените протеолитични ензими. Не са провеждани класически проучвания за биотрансформация.

Елиминиране

Белимумаб има терминален полуживот 18,3 дни след подкожно приложение. Системният клирънс е 204 ml/ден.

Проучване за лупусен нефрит

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ при 224 възрастни пациенти с лупусен нефрит, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно (в дни 0, 14, 28 и след това на всеки 28 дни до 104 седмици). Поради активността на бъбречното заболяване клирънсът на белимумаб при пациентите с лупусен нефрит първоначално е по-голям от наблюдавания в проучванията при СЛЕ; обаче след 24 седмици терапия и през останалото време до края на проучването клирънсът и експозицията на белимумаб са сходни с наблюдаваните при възрастни пациенти със СЛЕ, на които се прилага белимумаб 10 mg/kg телесно тегло интравенозно.

Въз основа на популационно фармакокинетично моделиране и симулация се предполага, че средните концентрации в стационарно състояние при подкожно приложение на белимумаб 200 mg веднъж седмично при възрастни с лупусен нефрит са сходни с наблюдаваните при възрастни с лупусен нефрит, на които се прилага интравенозно белимумаб 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици.

Специални популации пациенти

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри на белимумаб, прилаган подкожно, се основават на популационен фармакокинетичен анализ на 25 пациенти от фармакокинетично проучване фаза II при педиатрични пациенти със СЛЕ, на които белимумаб се прилага подкожно, и проучване фаза II при педиатрични пациенти със СЛЕ, на които белимумаб се прилага интравенозно. След подкожно приложение на 200 mg белимумаб при педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 18 години [веднъж седмично (при пациенти с тегло ≥ 50 kg), на всеки 10 дена (при пациенти с тегло 30 до < 50 kg) или на всеки 2 седмици (при пациенти с тегло 15 до < 30 kg)] средната концентрация на белимумаб в стационарно състояние се оценява като подобна на тази при възрастни със СЛЕ след подкожно приложение на 200 mg белимумаб седмично и подобна на тази при педиатричните участници със СЛЕ след интравенозно приложение на белимумаб 10 mg/kg телесно тегло в дни 0, 14 и 28, и на 4-седмични интервали след това. Симулираните средногеометрични C_{max} , C_{cp} , C_{min} и AUC (изчислени за дозовия интервал) в стационарно състояние се оценяват на 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ и 834 ден $\cdot\mu\text{g/ml}$ за педиатрични пациенти с тегло ≥ 50 kg, на които белимумаб се прилага веднъж седмично, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ и 1 051 ден $\cdot\mu\text{g/ml}$ за педиатрични пациенти с тегло 30 до < 50 kg, на които белимумаб се прилага на всеки 10 дена, и 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ и 1 438 ден $\cdot\mu\text{g/ml}$ за педиатрични пациенти с тегло 15 до < 30 kg, на които белимумаб се прилага на всеки две седмици.

Старческа възраст: Benlysta е проучена при малък брой пациенти в старческа възраст. Възрастта не повлиява експозицията на белимумаб в популационния фармакокинетичен анализ

за подкожно приложение. Все пак, поради малкия брой пациенти ≥ 65 години, ефект на възрастта не може да се изключи окончателно.

Бъбречно увреждане: Не са провеждани специфични проучвания за оценка на ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на белимумаб. По време на клиничното разработване, Benlysta е проучвана при ограничен брой пациенти със СЛЕ с леко (креатининов клирънс $[CrCl] \geq 60$ и < 90 ml/min), умерено ($CrCl \geq 30$ и < 60 ml/min) или тежко ($CrCl \geq 15$ и < 30 ml/min) бъбречно увреждане: 121 пациенти с леко бъбречно увреждане и 30 пациенти с умерено бъбречно увреждане получават Benlysta подкожно; 770 пациенти с леко бъбречно увреждане, 261 пациенти с умерено бъбречно увреждане и 14 пациенти с тежко бъбречно увреждане получават Benlysta интравенозно.

Не е наблюдавано клинично значимо намаляване на системния клирънс в резултат на бъбречното увреждане. Поради това не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Не са провеждани специфични проучвания за оценка на ефектите на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на белимумаб. IgG1 молекули като белимумаб се катаболизират от широко разпространени протеолитични ензими, които не са ограничени само в чернодробната тъкан и е малко вероятно промени в чернодробната функция да имат някакъв ефект върху елиминирането на белимумаб.

Телесно тегло/Индекс на телесната маса (ИТМ)

Ефектите на телесното тегло и ИТМ върху експозицията на белимумаб след подкожно приложение при възрастни не се считат за клинично значими. Няма значително въздействие върху ефикасността и безопасността въз основа на теглото. Поради това при възрастни не се препоръчва корекция на дозата.

Ефектите на телесното тегло върху експозицията на белимумаб след подкожно приложение при педиатрични пациенти са определени с използване на популационен фармакокинетичен модел. При педиатрични пациенти с по-малко телесно тегло клирънсът на белимумаб и обемът на разпределение са по-малки, което води до повишена експозиция. За да се гарантира, че експозициите на белимумаб остават в приемливи граници и не се различават съществено в целия диапазон на теглото при педиатричната популация, при пациентите с по-ниско телесно тегло белимумаб се прилага на по-големи интервали (вж. точка 4.2).

Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

СЛЕ

При пациенти със СЛЕ, които преминават от интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици към схема на подкожно приложение на 200 mg, с 1- до 4-седмичен интервал между интравенозната и подкожната доза при прехода, серумните концентрации на белимумаб преди приложение на първата подкожна доза са близки до преддозовите концентрации след окончателно достигане на стационарно състояние при подкожното приложение (вж. точка 4.2). Въз основа на симулации с популационни фармакокинетични параметри средните концентрации на белимумаб в стационарно състояние при подкожно приложение на 200 mg всяка седмица (при възрастни пациенти и при педиатрични пациенти с тегло ≥ 50 kg на възраст от 5 до под 18 години), на всеки 10 дена (при педиатрични пациенти с тегло 30 до < 50 kg на възраст от 5 до под 18 години) или на всеки 2 седмици (при педиатрични пациенти с тегло от 15 до < 30 kg на възраст от 5 до под 18 години) са подобни на тези при интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици.

Лупусен нефрит

Въз основа на популационни фармакокинетични симулации се прогнозира 1 до 2 седмици след прилагането на първите 2 интравенозни дози пациентите с лупусен нефрит, преминаващи от

10 mg/kg телесно тегло интравенозно на 200 mg подкожно седмично, да имат средни серумни концентрации на белимумаб, подобни на тези при пациентите, при които се прилага доза 10 mg/kg телесно тегло интравенозно на всеки 4 седмици (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност.

Интравенозно или подкожно приложение при маймуни води до очаквано понижаване на броя на В-клетките в периферната кръв и в лимфоидната тъкан без свързана с това токсичност.

Проучвания за репродуктивна токсичност са провеждани при бременни дългопашати макаци, на които е прилаган белимумаб 150 mg/kg телесно тегло чрез интравенозна инфузия (приблизително 9 пъти очакваната максимална клинична експозиция при хора) на всеки 2 седмици за период до 21 седмици. В тези проучвания лечението с белимумаб не е свързано с преки или непреки вредни ефекти по отношение на токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност.

Свързаните с лечението реакции са ограничени до очакваното обратимо намаление на В-клетките при майките и новородените, както и обратимо понижаване на IgM при новородените маймуни. Броят на В-клетките се възстановява след спиране на лечението с белимумаб до края на първата година след раждането за възрастните маймуни и до края на третия месец за новородените маймуни. Нивата на IgM при малките, изложени на белимумаб *in utero*, се възстановяват до навършване на 6-месечна възраст.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски маймуни са оценени в 6-месечни токсикологични проучвания при многократно прилагане на белимумаб в дози до 50 mg/kg телесно тегло включително. Не са наблюдавани свързани с лечението промени на мъжките и женските репродуктивни органи на половозрели животни. Неофициална оценка на менструалния цикъл при женските животни не показва промени, свързани с белимумаб.

Тъй като белимумаб е моноклонално антитяло, не са провеждани проучвания за генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност или проучвания за ефект върху фертилитета (при мъжки или женски животни).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргининов хидрохлорид
Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид
Полисорбат 80 (E 433)
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Всяка отделна предварително напълнена писалка Benlysta може да се съхранява при температури до максимум 25 °C за период до 12 часа. Предварително напълнената писалка трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не е използвана в рамките на периода от 12 часа.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип 1 с фиксирана игла (неръждаема стомана) в предварително напълнена писалка.

Налични в опаковки по 1 или по 4 предварително напълнени писалки и групова опаковка, съдържаща 12 еднодозови предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4 предварително напълнени писалки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подробни указания за подкожно приложение на Benlysta в предварително напълнена писалка са предоставени в края на листовката (вижте указанията стъпка по стъпка).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/700/003	1 предварително напълнена писалка
EU/1/11/700/004	4 предварително напълнени писалки
EU/1/11/700/005	12 (3x4) предварително напълнени писалки (групова опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2011 г.

Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб (belimumab).

Белимумаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло, произведено в клетъчна линия от бозайник (NS0) по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)

Прозрачен до опалесциращ безцветен до бледожълт разтвор с рН 6 и осмолалитет 270 – 320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Benlysta е показан за допълваща терапия при възрастни пациенти с активен, автоантитяло-позитивен системен лупус еритематодес (СЛЕ) с висока степен на активност на болестта (напр. положителни антитела срещу двойноверижна ДНК (dsDNA) и нисък комплемент) въпреки приложението на стандартна терапия (вж. точка 5.1).

Benlysta е показан за лечение на възрастни пациенти с активен лупусен нефрит в комбинация с основните имunosупресорни терапии (вж. точка 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Benlysta трябва да се започне и да се наблюдава от квалифициран лекар с опит в диагностицирането и лечението на СЛЕ. Препоръчва се прилагането на първата подкожна инжекция Benlysta да се извърши под наблюдението на медицински специалист в условия, осигуряващи овладяване на реакции на свръхчувствителност при необходимост. Медицинският специалист трябва да осигури подходящо обучение в техниката на подкожно приложение и обучение за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Benlysta може да се инжектира самостоятелно от пациента или може да му бъде прилаган от грижещия се за него, след като медицинският специалист прецени, че това е подходящо.

Дозировка

СЛЕ

Препоръчителната доза е 200 mg веднъж седмично, приложена подкожно. Дозирането не е въз основа на теглото (вж. точка 5.2). Състоянието на пациента трябва да се оценява непрекъснато.

Трябва да се обмисли прекратяване на терапията с Benlysta, ако след 6 месеца лечение не е постигнато подобрение в контрола на заболяването.

Лупусен нефрит

При пациенти, започващи терапия с Benlysta за активен лупусен нефрит, препоръчителната схема на прилагане е с доза 400 mg (две инжекции по 200 mg) веднъж седмично в продължение на 4 седмици, а след това 200 mg веднъж седмично. При пациенти, продължаващи терапия с Benlysta за активен лупусен нефрит, препоръчителната дозировка е 200 mg веднъж седмично. Benlysta трябва да се използва в комбинация с кортикостероиди и микофенолат или циклофосфамид за индукция, или микофенолат или азатиоприн за поддържаща терапия. Състоянието на пациента трябва да се оценява непрекъснато.

Пропуснати дози

Ако е пропусната доза, се препоръчва тя да се приложи възможно най-скоро. След това пациентите може да възобновят приложението на доза в обичайния за тях ден или да започнат нов график от деня, в който е приложена пропуснатата доза.

Промяна на деня за прилагане по график

Ако пациентите желаят да променят деня за прилагане по график, следващата доза може да се приложи в новия предпочитан ден от седмицата. След това пациентът може да продължи с новия график от този ден, дори ако интервалът между дозите временно е по-малък от обикновено.

Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

СЛЕ

Ако пациент със СЛЕ преминава от интравенозно приложение на Benlysta към подкожно приложение, първата подкожна инжекция трябва да се приложи 1 до 4 седмици след последната интравенозна доза (вж. точка 5.2).

Лупусен нефрит

Ако пациент с лупусен нефрит преминава от интравенозно приложение на Benlysta към подкожно приложение, се препоръчва първото подкожно инжектиране на доза 200 mg да се извърши 1 до 2 седмици след последната интравенозна доза. Това преминаване може да стане по което и да е време след като на пациента са приложени първите 2 интравенозни дози (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Данните при пациенти на възраст ≥ 65 години са ограничени (вж. точка 5.1). При пациенти в старческа възраст Benlysta трябва да се прилага с повишено внимание. Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Белимумаб е проучван при малък брой пациенти със системен лупус еритематодес с бъбречно увреждане. Въз основа на наличната информация, не се налага корекция на дозата при пациенти с леко, умерено тежко или тежко бъбречно увреждане. Все пак, поради липсата на данни, при пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва приложението да е с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания с Benlysta при пациенти с чернодробно увреждане. Малко вероятно е при тази група пациенти да се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

СЛЕ

При пациенти на възраст 5 години до под 18 години подкожното приложение на Benlysta с предварително напълнената спринцовка не е оценявано и при тях се препоръчва подкожно приложение на Benlysta с предварително напълнената писалка. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени за Benlysta в предварително напълнена спринцовка.

Безопасността и ефикасността на подкожното приложение на Benlysta при деца под 5-годишна възраст или с тегло под 15 kg не са установени. Липсват данни.

Лупусен нефрит

Безопасността и ефикасността на подкожното приложение на Benlysta при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва единствено за подкожно инжектиране. Препоръчителните места на инжектиране са коремната област или бедрото. При инжектиране в една и съща област пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват за всяка инжекция различно място на приложение. Инжекциите никога не трябва да се прилагат в области, където кожата е чувствителна, натъртена, зачервена или твърда. Когато се прилага доза 400 mg на едно и също място, препоръчва се 2-те отделни инжекции по 200 mg да се приложат на разстояние най-малко 5 cm една от друга.

Подробни указания за подкожното приложение на Benlysta в предварително напълнена спринцовка са предоставени в края на листовката (вижте указанията стъпка по стъпка).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Benlysta не е проучвана при посочените по-долу групи пациенти и не се препоръчва при:

- тежък активен лупус на централната нервна система
- HIV
- анамнестични данни за минала или настояща инфекция с хепатит В или С
- хипогамаглобулинемия (IgG < 400 mg/dl) или IgA дефицит (IgA < 10 mg/dl)

- анамнестични данни за голяма органна трансплантация или трансплантация на хемопоеетични стволови клетки или костен мозък, както и бъбречна трансплантация.

Съпътстващо приложение с терапия, насочена към В-клетките

Наличните данни не подкрепят съпътстваща употреба на ритуксимаб с Benlysta при пациенти със СЛЕ (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на Benlysta с други терапии, насочени срещу В-клетките.

Свръхчувствителност

Подкожното или интравенозно приложение на Benlysta може да доведе до реакции на свръхчувствителност, които могат да са тежки и фатални. В случай на тежка реакция приложението на Benlysta трябва да се прекъсне и да се приложи подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.2). Рискът от развитие на реакции на свръхчувствителност е най-голям при първите две дози. Независимо от това, рискът трябва да се има предвид при всяко приложение. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск. Също така са наблюдавани рецидиви на клинично значими реакции, след начално правилно лечение на симптомите (вж. точки 4.2 и 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че са възможни реакции на свръхчувствителност в деня на приложение или няколко дни след това, както и за потенциалните признаци и симптоми и за възможността от рецидив. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят незабавно медицинска помощ при появата на някой от тези симптоми. Листовката трябва да е на разположение на пациента. Наблюдавани са също реакции на свръхчувствителност от забавен тип, които не са остри и включват симптоми като обрив, гадене, умора, мигалгия, главоболие и оток на лицето.

При клинични проучвания с интравенозно приложение сериозните инфузионни реакции и реакциите на свръхчувствителност включват анафилактична реакция, брадикардия, хипотония, ангиоедем и диспнея. Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта Benlysta прах за концентрат за инфузионен разтвор (точка 4.4).

Инфекции

Механизмът на действие на белимумаб може да повиши риска за развитие на инфекции при възрастни и деца с лупус, включително опортюнистични инфекции, и рискът може да е по-висок при по-малките деца. В контролирани клинични проучвания честотата на сериозни инфекции е подобна в групите на Benlysta и плацебо; инфекции с летален изход обаче (напр. пневмония и сепсис) са наблюдавани по-често при пациенти, на които се прилага Benlysta, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли ваксинация с пневмококова ваксина преди започване на лечението с Benlysta. Benlysta не трябва да се започва при пациенти с активни сериозни инфекции (включително сериозни хронични инфекции). Лекарите трябва да са с повишено внимание и да оценяват внимателно дали се очаква ползите да надхвърлят рисковете, когато обмислят приложение на Benlysta при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция. Лекарите трябва да съветват пациентите да се свързват с лекаря си, ако при тях се появят симптоми на инфекция. Пациентите, които развиват инфекция по време на лечение с Benlysta, трябва да се наблюдават непосредствено и внимателно да се обмисли прекъсване на имunosупресивната терапия, включително Benlysta, до овладяване на инфекцията. Не е известен рискът от приложение на Benlysta при пациенти с активна или латентна туберкулоза.

Депресия и суицидност

В контролирани клинични проучвания с интравенозно и подкожно приложение са съобщавани психични нарушения (депресия, суицидни намерения и поведение, включително

самоубийства), по-често при пациенти, приемащи Benlysta (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да оценят риска от депресия и самоубийство като вземат предвид анамнезата на пациента и настоящия психиатричен статус преди лечението с Benlysta, и да продължат да проследяват пациентите по време на лечението. Лекарите трябва да посъветват пациентите (и хората, които се грижат за тях, където е подходящо) да се свързват с техните медицински специалисти при нови или влошаващи се психични симптоми. При пациенти, при които се появят такива симптоми, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Тежки кожни нежелани реакции

Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Stevens – Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS) и токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на SJS и TEN и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на Benlysta трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил SJS или TEN при употребата на Benlysta, никога отново не трябва да се започва лечение с Benlysta на този пациент.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) е съобщавана при лечение на СЛЕ с Benlysta. Лекарите трябва особено да внимават за симптоми, насочващи към ПМЛ, които пациентите може да не забележат (напр. когнитивни, неврологични или психиатрични симптоми или признаци). Пациентите трябва да се проследяват за всеки от тези нови или влошаващи се симптоми или признаци и, ако такива симптоми/признаци се появят, трябва да се обмислят консултация с невролог и подходящи диагностични мерки за ПМЛ според клиничните показания. Ако има съмнения за ПМЛ, имunosупресивната терапия, включително Benlysta, трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ. Ако ПМЛ се потвърди, имunosупресивната терапия, включително Benlysta, трябва да се прекрати.

Имунизация

Не трябва да се прилагат живи ваксини 30 дни преди или едновременно с Benlysta, тъй като не е установена клиничната безопасност. Няма налични данни за вторично предаване на инфекция от хора, на които е направена жива ваксина, на пациенти на лечение с Benlysta.

Поради механизма си на действие, белимумаб може да повлияе на отговора при имунизации. Все пак, в неголямо проучване, оценяващо отговора към 23-валентна пневмококова ваксина общите имунни отговори към различните серотипове са сходни при пациенти със СЛЕ на лечение с Benlysta в сравнение с тези на стандартно имunosупресивно лечение по време на ваксинацията. Няма достатъчно данни, за да се направят заключения относно отговора към други ваксини.

Ограничени данни показват, че Benlysta не повлиява значимо способността за поддържане на протективен имунен отговор към имунизации, които са направени преди приложение на Benlysta. В подпроучване, малка група пациенти с предшестващи ваксинации срещу тетанус, пневмококи или грип запазват протективни титри след лечение с Benlysta.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Имуномодулиращите лекарствени продукти, включително Benlysta, могат да повишат риска от злокачествени заболявания. Необходимо е особено внимание при обмисляне на лечение с Benlysta при пациенти с анамнестични данни за злокачествено заболяване или при обмисляне на продължаване на лечението при пациенти, които междувременно развият злокачествено заболяване. Не са проучвани пациенти със злокачествени неопластични заболявания през последните 5 години, с изключение на пациенти с кожен базоцелуларен или спиноцелуларен

карцином, или карцином на шийката на матката, който е ексцизиран напълно или лекуван адекватно.

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (вж. точка 2), който може да причини алергични реакции.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие. Образуването на някои CYP450 ензими се потиска от повишените нива на определени цитокини при хронично възпаление. Не е известно дали белимуаб може да е индиректен модулатор на тези цитокини. Не може да бъде изключен риск от индиректна редукция на активността на CYP от белимуаб. При започване или преустановяване на терапията с белимуаб трябва да се обмисли терапевтично проследяване за пациентите, на които се прилагат субстрати на CYP с нисък терапевтичен индекс, за които дозата се коригира индивидуално (напр. варфарин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Benlysta и най-малко 4 месеца след последното приложение.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Benlysta при бременни жени. Освен очаквания фармакологичен ефект, който е понижаване на броя на В-клетките, проучванията при маймуни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Benlysta не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали Benlysta се екскретира в кърмата и дали се абсорбира системно след поглъщане, но белимуаб е открит в млякото на женски маймуни, на които са прилагани по 150 mg/kg телесно тегло на всеки 2 седмици.

Тъй като майчините антитела (IgG) се екскретират в кърмата, се препоръчва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Benlysta, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на белимуаб върху фертилитета при човека. Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни не са оценявани в официални проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. От фармакологичните характеристики на белимумаб не се предвиждат нежелани ефекти върху тези дейности. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности, се препоръчва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежелани реакции на Benlysta.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на белимумаб при пациенти със СЛЕ е оценена в три предрегистрационни плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение и едно следващо регионално плацебо-контролирано проучване с интравенозно приложение, едно плацебо-контролирано проучване с подкожно приложение и две постмаркетингови плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение; безопасността при пациенти с активен лупусен нефрит е оценена в едно плацебо-контролирано проучване с интравенозно приложение.

Представените данни в таблицата по-долу отразяват експозицията на Benlysta при 674 пациенти със СЛЕ от трите предрегистрационни клинични проучвания и 470 пациенти в следващото плацебо-контролирано проучване, при които Benlysta е прилаган интравенозно (10 mg/kg телесно тегло с продължителност на инфузията 1 час на 0, 14-и, 28-и ден и след това на всеки 28 дни за до 52 седмици), и 556 пациенти със СЛЕ, при които Benlysta е прилаган подкожно (200 mg веднъж седмично до 52 седмици). Представените данни за безопасност включват данни след 52-ра седмица при някои пациенти със СЛЕ. Данните отразяват допълнителната експозиция на Benlysta при 224 пациенти с активен лупусен нефрит, при които Benlysta е прилаган интравенозно (10 mg/kg телесно тегло за до 104 седмици). Включени са и данни от следрегистрационни доклади.

Повечето пациенти са били и на едно или повече от следните съпътстващи лечения за СЛЕ: кортикостероиди, имуномодулиращи лекарствени продукти, антималярийни средства, нестероидни противовъзпалителни средства.

Нежелани реакции са съобщени при 84 % от пациентите на лечение с Benlysta и при 87 % от пациентите на плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция (≥ 5 % от пациентите със СЛЕ на лечение с Benlysta плюс стандартни грижи и с честота с ≥ 1 % по-голяма от плацебо) е назофарингит. Пациентите, които прекъсват лечението поради нежелани реакции, са 7 % при лечение с Benlysta и 8 % при плацебо.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (> 5 % от пациентите с активен лупусен нефрит, лекувани с Benlysta плюс стандартната терапия) са инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища и херпес зостер. Частта на пациентите, които са преустановили терапията поради нежелани реакции, е 12,9 % от лекуваните с Benlysta пациенти и 12,9 % от пациентите, при които е прилагано плацебо.

Тежки кожни нежелани реакции: Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по класификацията на MedDRA по системно-органични класове и по честота. Използваните категории по честота са:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
С неизвестна честота от наличните данни не може да бъде направена оценка.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Посочената честота е най-високата наблюдавана при всяка група.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации ¹	Много чести	Бактериални инфекции, напр. бронхит, инфекция на уринарния тракт
	Чести	Вирусен гастроентерит, фарингит, назофарингит, вирусна инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Левкопения
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност ²
	Нечести	Анафилактична реакция
	Редки	Забавен тип, не остри реакции на свръхчувствителност
Психични нарушения	Чести	Депресия
	Нечести	Суицидно поведение, суицидни намерения
Нарушения на нервната система	Чести	Мигрена
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Реакции на мястото на инжектиране ³ , уртикария, обрив
	Нечести	Ангиедем
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens – Johnson, токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в крайник
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Системни реакции, свързани с инфузията или инжектирането ² , пирексия

¹ Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ и точка 4.4 „Инфекции“ за повече информация.

² „Реакции на свръхчувствителност“ покрива група от термини, включително анафилаксия, и може да се прояви с различни симптоми, включително хипотония, ангиедем, уртикария или друг обрив, сърбеж и диспнея. „Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране“ покрива група от термини и може да се прояви с различни симптоми, включващи брадикардия, мигалгия, главоболие, обрив, уртикария, пирексия, хипотония, хипертония, замаяност и

артралгия. Поради припокриването на признаците и симптомите не е възможно при всички случаи реакциите на свръхчувствителност да се разграничат от системните реакции, свързани с инфузия или инжектиране.

³ Отнася се единствено за формата за подкожно приложение.

Описание на избрани нежелани реакции

Представените по-долу данни са събрани от трите предрегистрационни клинични проучвания с интравенозно приложение (само интравенозна доза 10 mg/kg телесно тегло) и от клиничното проучване с подкожно приложение. Информацията в „Инфекции“ и „Психични нарушения“ включва и данни от едно постмаркетингово проучване.

Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране, и свръхчувствителност: Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране, и свръхчувствителност са наблюдавани главно в деня на приложение, но остри реакции на свръхчувствителност могат да се проявят и няколко дни след приложение на дозата. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск.

Честотата на инфузионните реакции и на реакциите на свръхчувствителност след интравенозно приложение, настъпили в рамките на 3 дни след инфузията, е 12 % в групата, получаваща Benlysta, и 10 % в групата на плацебо, като съответно при 1,2 % и 0,3 % се налага окончателно прекратяване на терапията.

Честотата на постинжекционните системни реакции и реакциите на свръхчувствителност, настъпили в рамките на 3 дни след подкожното приложение, е 7 % в групата, получаваща Benlysta, и 9 % в групата на плацебо. Клинично значимите реакции на свръхчувствителност, асоциирани с подкожното приложение на Benlysta, които налагат окончателно прекратяване на лечението, се съобщават при 0,2 % от пациентите, получили Benlysta и при нито един от пациентите на плацебо.

Инфекции: Общата честота на случаи на инфекции при предрегистрационни проучвания при СЛЕ с интравенозно и подкожно приложение е 63 % в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Инфекции, които се развиват при най-малко 3 % от пациентите на Benlysta и най-малко с 1 % по-често в сравнение с пациентите на плацебо, са вирусна инфекция на горните дихателни пътища, бронхит и бактериална инфекция на уринарния тракт. Сериозни инфекции се развиват при 5 % от пациентите в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Сериозните опортюнистични инфекции са изчислени съответно като 0,4 % и 0 % от тях. Инфекциите, които водят до прекратяване на лечението настъпват при 0,7 % от пациентите, получаващи Benlysta и при 1,5 % от пациентите на плацебо. Някои инфекции са тежки или фатални.

За информация относно инфекциите, наблюдавани при педиатрични пациенти със СЛЕ, вижте раздел „Педиатрична популация“ по-долу.

При проучването с лупусен нефрит пациентите получават основна стандартна терапия (вж. точка 5.1) и общата честота на инфекциите е 82 % при пациентите, получаващи Benlysta в сравнение със 76 % при пациентите, получаващи плацебо. Сериозни инфекции настъпват при 13,8 % от пациентите, получаващи Benlysta и при 17,0 % от пациентите, получаващи плацебо. Летални инфекции настъпват при 0,9 % (2/224) от пациентите, получаващи Benlysta и при 0,9 % (2/224) от пациентите, получаващи плацебо.

В едно рандомизирано двойносляпо 52-седмично постмаркетингово проучване за безопасност при СЛЕ (BEL115467) за оценка на смъртността и определени нежелани събития при възрастни сериозни инфекции са наблюдавани при 3,7 % от пациентите, на които е прилаган Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно), и при 4,1 % от пациентите, на които е прилагано плацебо. Инфекции с летален изход (напр. пневмония и сепсис), обаче, са наблюдавани при 0,45 % (9/2002) от лекуваните с Benlysta пациенти и при 0,15 % (3/2001) от пациентите, на

които е прилагано плацебо, а честотата на смъртните случаи вследствие на каквато и да е причина е съответно 0,50 % (10/2002) спрямо 0,40 % (8/2001). Повечето инфекции с летален изход са установени по време на първите 20 седмици от лечението с Benlysta.

Психични нарушения: В предрегистрационни клинични проучвания с интравенозно приложение при СЛЕ сериозни психични събития са съобщени при 1,2 % (8/674) от пациентите, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло и при 0,4 % (3/675) от пациентите, на които се прилага плацебо. Сериозна депресия е съобщена при 0,6 % (4/674) от пациентите, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло, и при 0,3 % (2/675) от пациентите, на които се прилага плацебо. Съобщени са две самоубийства при пациенти, лекувани с Benlysta (включително един, на който Benlysta е прилаган в доза 1 mg/kg телесно тегло).

В едно постмаркетингово проучване при СЛЕ сериозни психични събития са съобщавани при 1,0 % (20/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при 0,3 % (6/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Сериозна депресия е съобщавана при 0,3 % (7/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при < 0,1 % (1/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Общата честота на сериозни суицидни намерения или поведение, или на самонараняване без суицидно намерение е 0,7 % (15/2002) при пациентите, приемащи Benlysta и 0,2 % (5/2001) при плацебо-групата. Не е съобщено самоубийство в нито една от групите.

От горните проучвания с интравенозно приложение при СЛЕ не са изключени пациентите с психични нарушения в анамнезата.

В клиничното проучване с подкожно приложение при СЛЕ, от което са изключени пациентите с анамнеза за психични нарушения, сериозни психични събития са съобщавани при 0,2 % (1/556) от пациентите, приемащи Benlysta и при нито един пациент, приемащ плацебо. Няма съобщени сериозни, свързани с депресия, събития или самоубийства в нито една от групите.

Левкопения: Честотата на съобщените случаи при пациенти със СЛЕ на левкопения като нежелана реакция е 3 % в групата на Benlysta и 2 % в групата на плацебо.

Реакции на мястото на инжектиране: В изпитването с подкожно приложение при СЛЕ е установена честота на реакциите на мястото на инжектиране от 6,1 % (34/556) при пациентите на Benlysta и съответно от 2,5 % (7/280) при пациентите на плацебо. Тези реакции на мястото на инжектиране (най-често болка, еритем, хематом, сърбеж и уплътнение) са леки до умерени по тежест. По-голямата част от тях не изискват прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти се основава на едно проучване с подкожно приложение и едно проучване с интравенозно приложение.

В 52-седмично отворено проучване, в което на 25 педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) със СЛЕ Benlysta е прилаган подкожно с експозиция, подобна на тази при възрастни (200 mg с определен въз основа на телесното тегло интервал между дозите, на фона на съпътстващи терапии), профилът на безопасност при педиатрични пациенти, на които Benlysta се прилага подкожно, е в съответствие с известния профил на безопасност на белимуаб.

В 52-седмично плацебо-контролирано проучване, в което на 53 пациенти (на възраст от 6 до 17 години) със СЛЕ се прилага Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно на 0, 14-и, 28-и ден и след това на всеки 28 дни, на фона на съпътстващи терапии), не са установени нови сигнали, свързани с безопасността, в педиатричната популация на възраст на и над 12 години (n = 43). Данните за безопасност при деца под 12-годишна възраст (n = 10) са ограничени.

Инфекции

Възрастова група от 5 до 11 години: инфекции са съобщени при 8/10 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 3/3 пациенти, на които се прилага плацебо, а сериозни инфекции са съобщени при 1/10 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 2/3 пациенти, на които се прилага плацебо (вж. точка 4.4).

Възрастова група от 12 до 17 години: инфекции са съобщени при 22/43 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 25/37 пациенти, на които се прилага плацебо, а сериозни инфекции са съобщени при 3/43 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 3/37 пациенти, на които се прилага плацебо. По време на отворената фаза на продължение на проучването има една инфекция с летален изход при един пациент, на който се прилага Benlysta интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит с предозиране на Benlysta. Съобщените нежелани реакции, свързани със случаи на предозиране, са в съответствие с тези, очаквани за белимумаб.

Две дози до 20 mg/kg телесно тегло с интервал 21 дни помежду им са прилагани при хора чрез интравенозна инфузия без повишаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции в сравнение с дози по 1, 4 или 10 mg/kg телесно тегло.

При случайно предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно и според случая да се прилага поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG04

Механизъм на действие

Белимумаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло, специфично за разтворимия човешки В-лимфоцит-стимулиращ протеин (BLyS, познат още като BAFF и TNFSF13B). Белимумаб блокира свързването на разтворимия BLyS, фактор за преживяемост на В-клетките, със съответните му рецептори на повърхността на тези клетки. Белимумаб не се свързва директно с В-клетките, но свързвайки се с BLyS инхибира преживяемостта на В-клетките, включително и на автореактивните В-клетки, и ограничава диференциацията на В-клетките в имуноглобулин-продуциращи плазматични клетки.

Нивата на BLyS са повишени при пациенти със СЛЕ и други автоимунни заболявания. Съществува връзка между плазмените нива на BLyS и активността на заболяването СЛЕ. Относителната роля на нивата на BLyS в патофизиологията на СЛЕ не е напълно изяснена.

Фармакодинамични ефекти

Средните нива на IgG на 52-ра седмица са понижени с 11 % при пациенти със СЛЕ на Benlysta, в сравнение с увеличение от 0,7 % при пациенти на плацебо.

При пациенти с анти-dsDNA антитела на изходно ниво, на 52-ра седмица средните нива на anti-dsDNA антитела са понижени с 56 % при пациенти, получаващи Benlysta, в сравнение с 41 % при пациенти на плацебо. При пациенти с анти-dsDNA антитела на изходно ниво, до 52-ра седмица, 18 % от пациентите на лечение с Benlysta стават анти-dsDNA негативни, в сравнение с 15 % от пациентите на плацебо.

При пациенти със СЛЕ с ниски нива на комплемента е наблюдавано нормализиране на C3 и C4 до 52-ра седмица, съответно при 42 % и 53 % от пациентите на лечение с Benlysta, и при 21 % и 20 % от пациентите на плацебо.

Benlysta значително понижава циркулиращите общи, преходни, наивни и СЛЕ В-клетки, както и плазматичните клетки на 52-ра седмица. Понижението при наивни и преходни В-клетки, както и при подтипа СЛЕ В-клетки се наблюдава най-рано на 8-ма седмица. Първоначално повишените клетки на паметта бавно се понижават спрямо изходните нива до 52-ра седмица.

В едно неконтролирано разширено проучване при СЛЕ е оценен В-клетъчния и IgG отговор по отношение на дългосрочното лечение с интравенозна Benlysta. След лечение в продължение на 7 години и половина (включващо 72-седмичното основно проучване) е наблюдавано значимо и устойчиво понижение на различни подтипове В-клетки, водещо до средно понижение на наивните В-клетки с 87 %, на паметовите В-клетки с 67 %, на активираните В-клетки с 99 %, и 92 % средно понижение на плазматичните клетки след повече от 7 години лечение. След около 7 години се наблюдава средно понижение на нивата на IgG с 28 %, като при 1,6 % от пациентите нивата на IgG са се понижали до под 400 mg/dl. В повечето случаи докладваната честота на нежелани реакции по време на проучването остава постоянна или намалява.

При пациенти с активен лупусен нефрит е установено покачване на серумните нива на IgG след лечение с Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно) или плацебо, което се свързва с намалена протеинурия. В сравнение с плацебо, в групата на Benlysta са установени по-малки покачвания в серумните IgG нива, както се очаква според известния механизъм на действие на белимуаб. На седмица 104, медианата на процентното покачване от изходната стойност на IgG е 17 % за Benlysta и 37 % за плацебо. Наблюдаваното понижение на стойностите на автоантителата, покачването на нивата на комплемента и намаляването на циркулиращите общи В-клетки и В-клетъчни подгрупи е в съответствие с проучванията при СЛЕ.

В едно проучване с интравенозно приложение при педиатрични пациенти със СЛЕ (на възраст от 6 до 17 години) и едно проучване с подкожно приложение при педиатрични пациенти със СЛЕ (на възраст от 10 до 17 години) фармакодинамичният отговор съответства на данните при възрастни (вж. точка 4.2).

Имуногенност

В проучването с подкожно приложение, в което са изследвани серумни проби от над 550 възрастни пациенти със СЛЕ, не са установени анти-белимуаб антитела по време на или след лечение с 200 mg белимуаб подкожно. В проучването при лупусен нефрит, в което на 224 възрастни пациенти се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно, не са установени анти-белимуаб антитела.

В едно проучване с интравенозно приложение при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години (n = 53) със СЛЕ и едно проучване с подкожно приложение при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години (n = 25) със СЛЕ при нито един от пациентите не са се появили анти-белимуаб антитела (вж. точка 4.2).

СЛЕ

Подкожно инжектиране

Ефикасността на Benlysta при подкожно приложение е оценена в едно рандомизирано двойнослепо плацебо-контролирано 52-седмично проучване фаза III (HGS1006-C1115; BEL112341) при 836 възрастни пациенти с клинична диагноза СЛЕ според критериите за класификация на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). Допустимите за включване пациенти са с активен СЛЕ, дефиниран като скор ≥ 8 по скалата SELENA-SLEDAI и позитивни резултати от изследвания за антинуклеарни антитела (ANA или анти-dsDNA) (ANA титър $\geq 1:80$ и/или позитивни анти-dsDNA [≥ 30 единици/ml]) при скрининга. Пациентите са на установена схема на лечение на СЛЕ (стандартно лечение), включваща поне едно от следните (монотерапия или в комбинация): кортикостероиди, антималярийни средства, НСПВС или други имуносупресори. Пациенти с тежък активен лупус на централната нервна система или тежък активен лупусен нефрит са изключени от проучването.

Това проучване е проведено в САЩ, Южна Америка, Европа и Азия. Средната възраст на пациентите е 37 години (обхват: 18 до 77 години), като повечето от тях (94 %) са жени. Фоновото лечение за лупус включва кортикостероиди (86 %; $> 7,5$ mg/дневно, преднизон еквивалент 60 %), имуносупресори (46 %) и антималярийни средства (69 %). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават белимуаб 200 mg или плацебо, приложен подкожно веднъж седмично в продължение на 52 седмици.

На изходно ниво 62,2 % от пациентите са с висока активност на заболяването (SELENA SLEDAI скор ≥ 10), 88 % от пациентите са с кожно-лигавично засягане, 78 % са с мускулно-скелетни симптоми, 8 % са с хематологични промени, 12 % са с бъбречно и 8% са със съдово-органно засягане.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна крайна точка (SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ)), която определя отговора като покриване на всеки от посочените по-долу критерии на 52-ра седмица, в сравнение с изходното ниво:

- намаление с ≥ 4 точки на SELENA-SLEDAI скор, и
- липса на нов скор за органна локализация тип A по British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (Британска група за оценка на СЛЕ) или 2 нови скор за тип B органна локализация по BILAG, и
- без влошаване (повишаване с $< 0,30$ пункта) по Physician's Global Assessment скор (PGA) (Обща оценка на лекаря)

SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ) измерва подобрението по отношение на активността на СЛЕ заболяването, без влошаване в никоя органна система или в цялостното състояние на пациента.

Таблица 1. Дял на пациентите с отговор на 52-ра седмица

Отговор ¹	Плацебо ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg седмично (n = 554)
SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Наблюдавана разлика спрямо плацебо		12,98 %
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,68 (1,25; 2,25)

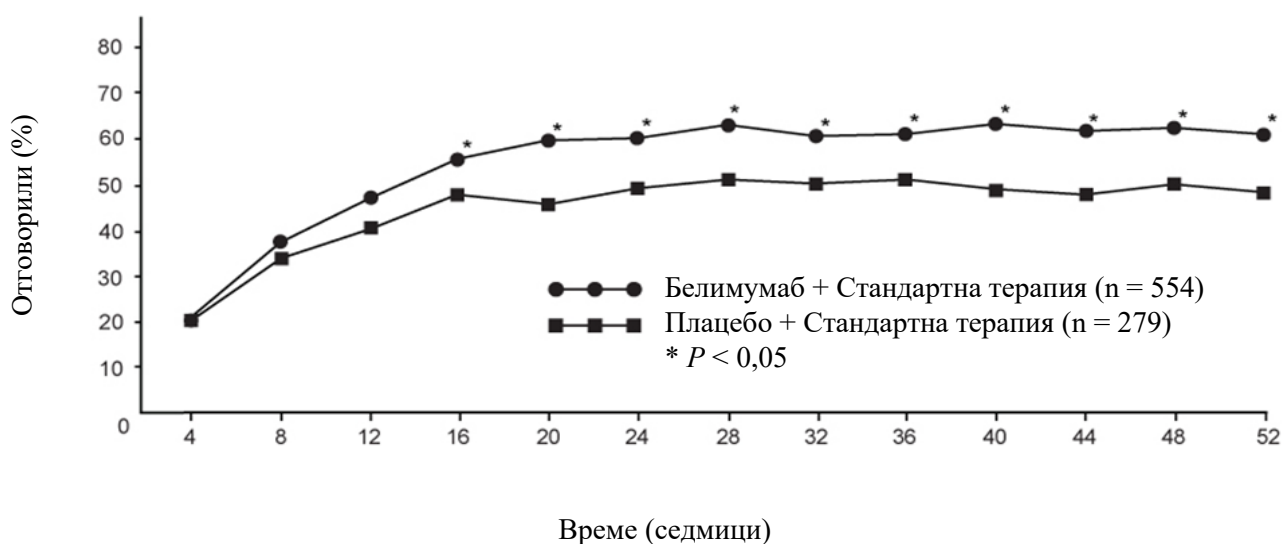
Компоненти на SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)		
Процент пациенти с понижение на SELENA-SLEDAI сума ≥ 4	49,1 %	62,3 % ($p = 0,0005$)
Процент пациенти без влошаване според индекса по BILAG	74,2 %	80,9 % ($p = 0,0305$)
Процент пациенти без влошаване според PGA	72,8 %	81,2 % ($p = 0,0061$)

¹ От анализите са изключени участниците, за които липсват данни от оценка на изходно ниво за някой от компонентите (един в групата на плацебо; двама в групата на Benlysta).

² Всички пациенти получават стандартна терапия.

Разликите между терапевтичните групи са забележими до седмица 16 и постоянни до 52-ра седмица (фигура 1).

Фигура 1. Съотношение на SRI отговорилите по посещение



Обостренията на СЛЕ са дефинирани по модифицирания SELENA SLEDAI SLE Flare индекс. Рискът от появата на първо обостряне е намален с 22 % през 52-седмичния период на наблюдение в групата с приложение на Benlysta, в сравнение с групата на плацебо (коефициент на риск = 0,78; $p = 0,0061$). Средното време до появата на първото обостряне сред пациентите, получили обостряне се забавя при пациентите с приложение на Benlysta в сравнение с тези на плацебо (190 дни спрямо 141 дни). Тежки обострения са наблюдавани при 10,6 % от пациентите в групата с приложение на Benlysta, в сравнение с 18,2 % от пациентите в групата на плацебо за 52-седмичния период на наблюдение (наблюдавана разлика в лечението = -7,6%). Рискът от тежки обострения е намален с 49 % по време на 52-седмичния период на наблюдение в групата с приложение на Benlysta в сравнение с групата на плацебо (коефициент на риск = 0,51; $p = 0,0004$). Средното време до появата на първото тежко обостряне сред пациенти, получили тежко обостряне, е забавено при пациенти на Benlysta в сравнение с тези на плацебо (171 дни спрямо 118 дни).

Процентът на пациентите, получили повече от 7,5 mg/дневно преднизон (или негов еквивалент) в началото на проучването, при които средната доза на кортикостероида е намалена най-малко с 25 % от изходната до дозов еквивалент на преднизон $\leq 7,5$ mg/дневно през седмиците от 40 до 52, е 18,2 % в групата на лечение с Benlysta и 11,9 % в групата на плацебо ($p = 0,0732$)

Benlysta показва подобрение по отношение на умората в сравнение с плацебо, измерено по FACIT-Fatigue скалата. Коригираната средна промяна в скората на 52-ра седмица от изходните

стойности е значително по-голяма при Benlysta в сравнение с плацебо (4,4 спрямо 2,7, $p = 0,0130$).

Подгруповият анализ на първичната крайна точка доказва, че най-голяма полза се наблюдава при пациенти с по-висока активност на заболяването в началото на проучването, включително пациенти със SELENA SLEDAI скор ≥ 10 или пациенти, които се нуждаят от стероиди за контрол на заболяването, или пациенти с ниски нива на комплемента.

Допълнителна предварително установена серологично активна група, пациентите с ниски нива на комплемента и позитивни анти-dsDNA антитела в началото, също показва по-голям относителен отговор. Вижте Таблица 2 с резултати от този пример за група с по-висока активност на заболяването.

Таблица 2. Пациенти с ниски изходни нива на комплемента и позитивни dsDNA антитела

Подгрупа	Анти-dsDNA антитела позитивни И ниски нива на комплемента	
	Плацебо	Benlysta 200 mg седмично
Дял на пациентите с отговор по SRI на 52-ра седмица ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 ($p = 0,0014$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		17,41
Тежки обостряния за период от 52 седмици:	(n = 108)	(n = 248)
Пациенти с тежко обостряне (%)	31,5	14,1
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		17,4
Време до тежко обостряне [коефициент на риск (95 % CI)]		0,38 (0,24; 0,61) ($p < 0,0001$)
Намаление на преднизон ≥ 25 % от изходните стойности до $\leq 7,5$ mg/дневно в периода от 24-та до 52-ра седмица ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 ($p = 0,0844$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		9,3
Подобрение на FACIT скор за умора на 52-ра седмица спрямо изходните стойности (средно):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 ($p = 0,0324$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (средна разлика)		2,1

¹ От анализа на дела участници с отговор по SRI на 52-ра седмица са изключени участниците, за които липсват данни от оценка на изходно ниво (двама в групата на Benlysta).

² При пациенти с изходна доза на преднизон $> 7,5$ mg/дневно

Ефикасността и безопасността на Benlysta в комбинация с един цикъл ритуксимаб са проучени в рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 104-седмично проучване фаза III,

включващо 292 пациенти (BLISS-BELIEVE). Първичната крайна точка е делът на лицата със степен на овладяване на заболяването, определена като SLEDAI-2K скор ≤ 2 , постигната без имunosупресори и с кортикостероиди в доза, еквивалентна на преднизон ≤ 5 mg/ден на 52-ра седмица. Това е постигнато при 19,4 % ($n = 28/144$) от пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с ритуксимаб, и при 16,7 % ($n = 12/72$) от пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с плацебо (съотношение на шансовете 1,27; 95 % CI: 0,60; 2,71; $p = 0,5342$). По-висока честота на нежелани събития (91,7 % спрямо 87,5 %), сериозни нежелани събития (22,2 % спрямо 13,9 %) и сериозни инфекции (9,0 % спрямо 2,8 %) са наблюдавани при пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с ритуксимаб, в сравнение с Benlysta в комбинация с плацебо.

Лупусен нефрит

Подкожно инжектиране

Ефикасността и безопасността на Benlysta 200 mg при подкожно приложение при пациенти с активен лупусен нефрит се основават на данните от прилагането на Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно и фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

В проучването при СЛЕ, при подкожно приложение, описано по-горе, пациентите с тежък активен лупусен нефрит са изключени. Дванадесет процента от пациентите, обаче, са имали органно засягане с локализация бъбреци на изходно ниво (въз основа на SELENA SLEDAI оценка). Проведено е следното проучване при активен лупусен нефрит.

Интравенозна инфузия

Ефикасността и безопасността на Benlysta 10 mg/kg телесно тегло, приложен интравенозно в продължение на 1 час в дни 0, 14, 28 и след това на всеки 28 дни, са оценени в едно 104-седмично рандомизирано (1:1), двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза III (BEL114054) при 448 пациенти с активен лупусен нефрит. Пациентите са били с клинична диагноза СЛЕ съгласно критериите за класификация на ACR, лупусен нефрит Клас III, IV, и/или V, доказан с биопсия, и активно бъбречно заболяване при скрининга, налагащо стандартна терапия. Стандартната терапия включва кортикостероиди, от 0 до 3 интравенозни прилагания на метилпреднизолон (500 до 1 000 mg на прилагане), последвани от 0,5 до 1 mg/kg/ден преднизон перорално с обща дневна доза ≤ 60 mg/ден и постепенно намаляване до ≤ 10 mg/ден до 24-та седмица, с:

- микофенолат мофетил 1 до 3 g/ден перорално или микофенолат натрий 720 до 2 160 mg/ден перорално за индукция и като поддържаща доза, или
- циклофосфамид 500 mg интравенозно на всеки 2 седмици за 6 инфузии за индукция, последвани от азатиоприн перорално при таргетна доза 2 mg/kg/ден като поддържаща доза.

Това проучване е проведено в Азия, Северна Америка, Южна Америка и Европа. Медианата на възрастта на пациентите е 31 години (диапазон: 18 до 77 години); болшинството (88 %) са жени.

Първичната крайна точка за ефикасност е Първичен отговор за ефикасност от страна на бъбреците (Primary Efficacy Renal Response (PERR)) на 104-та седмица, дефиниран като отговор на 100-та седмица, потвърден с повторно измерване на следните параметри на 104-та седмица: съотношение протеин в урината:креатинин (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) и изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² или липса на спад в eGFR > 20 % в сравнение със стойността преди обострянето.

Основните вторични крайни точки включват:

- Пълен отговор от страна на бъбреците (Complete Renal Response (CRR)), определен като отговор на 100-та седмица, потвърден с повторно измерване на следните параметри на 104-та седмица: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) и eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² или липса на спад на eGFR > 10 % в сравнение със стойността преди обострянето.

- PERR на 52-ра седмица.
- Време до събитие, свързано с бъбреците или смърт (събитие, свързано с бъбреците, се дефинира като първа проява на терминален стадий на бъбречна болест, удвояване на стойността на серумния креатинин, влошаване на състоянието на бъбреците [определя се като повишена протеинурия и/или увредена бъбречна функция], или получаване на забранена от протокола терапия, свързана с бъбречното заболяване).

По отношение на крайните точки PERR и CRR, за да се считат пациентите за респондери, кортикостероидното лечение е трябвало да се намали до ≤ 10 mg/ден след 24-та седмица. По отношение на тези крайни точки за нереспондери се считат пациентите, които рано са преустановили лечението, получили са забранена от протокола терапия или са се оттеглили рано от проучването.

Частта от пациентите, достигнали PERR на 104-та седмица е значително по-голяма при пациентите, приемащи Benlysta в сравнение с плацебо. Основните вторични крайни точки за ефикасност също показват значително подобрение с Benlysta в сравнение с плацебо (Таблица 3).

Таблица 3. Резултати за ефикасност при възрастни пациенти с лупусен нефрит

Крайна точка за ефикасност	Плацебо (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Наблюдавана разлика спрямо плацебо	Съотношение на шансовете/ коефициент на риск спрямо плацебо (95 % CI)	Р- стойност
PERR на 104-та седмица¹ Респондери	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Компоненти на PERR					
Съотношение уринен протеин:креатинин ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² или липса на спад в eGFR от > 20 % в сравнение със стойността преди обострянето	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Неуспех, несвързан с лечението ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR на 104-та седмица¹ Респондери	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Компоненти на CRR					
Съотношение протеин в урината:креатинин < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² или липса на спад в eGFR в сравнение със стойността преди обострянето от > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Неуспех, несвързан с лечението ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR на 52-ра седмица¹ Респондери	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Време до събитие, свързано с бъбреците или смърт¹ Процент пациенти със събитие ²	28,3 %	15,7 %	-		
Време до събитие [Коефициент на риск, HR (95% CI)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

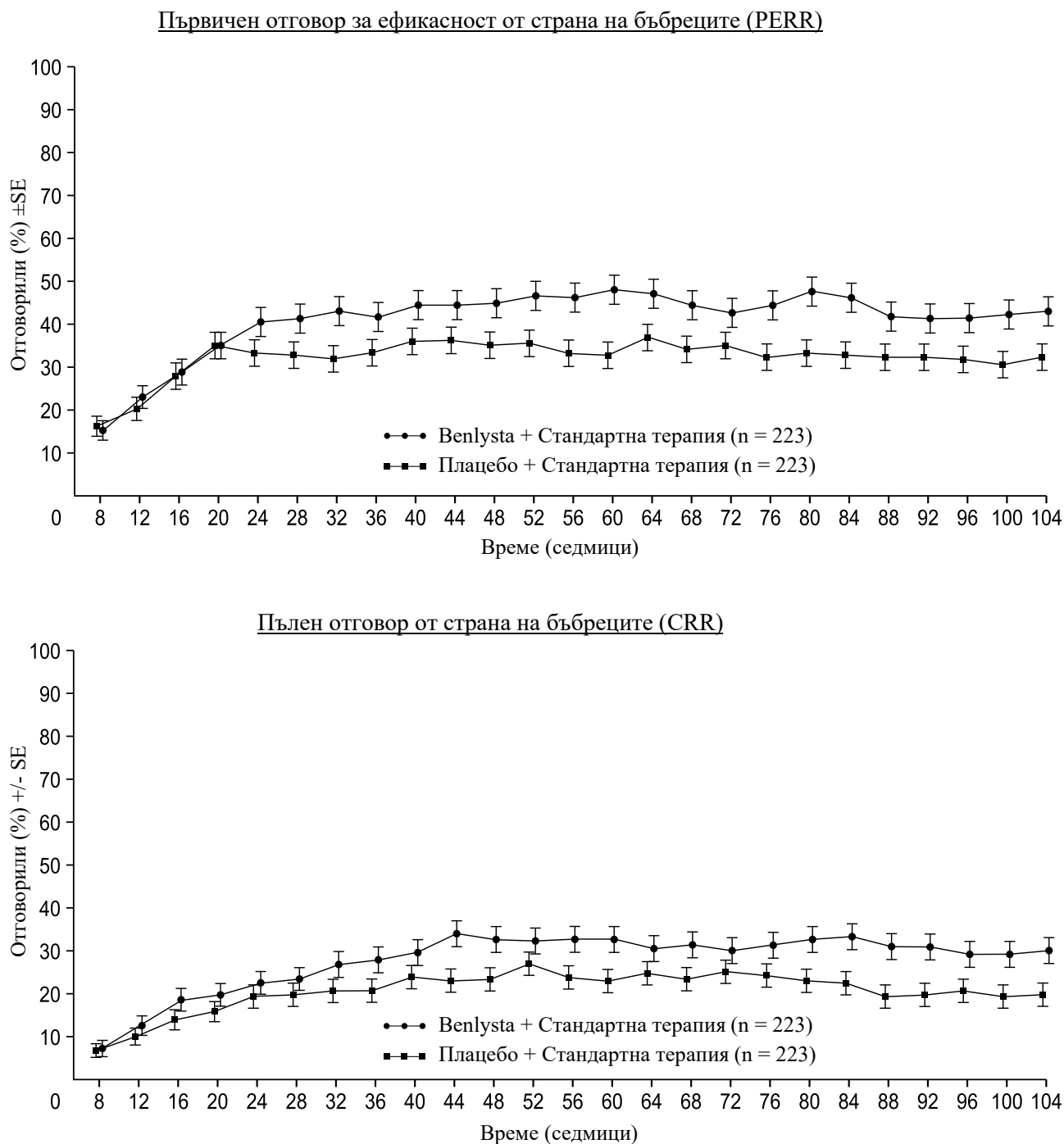
¹ PERR на 104-та седмица е първичният анализ за ефикасност; CRR на 104-та седмица, PERR на 52-ра седмица и времето до събитие, свързано с бъбреците или смърт са включени в предварително определената схема на тестване.

² Когато смъртните случаи са изключени от анализа (1 за Benlysta; 2 за плацебо), процентът на пациентите с бъбречно-свързано събитие е 15,2 % за Benlysta, сравнен с 27,4 % за плацебо (HR = 0,51; 95 % CI: 0,34; 0,78).

³ Неуспех на терапията: Пациенти, които приемат забранено от протокола лекарство.

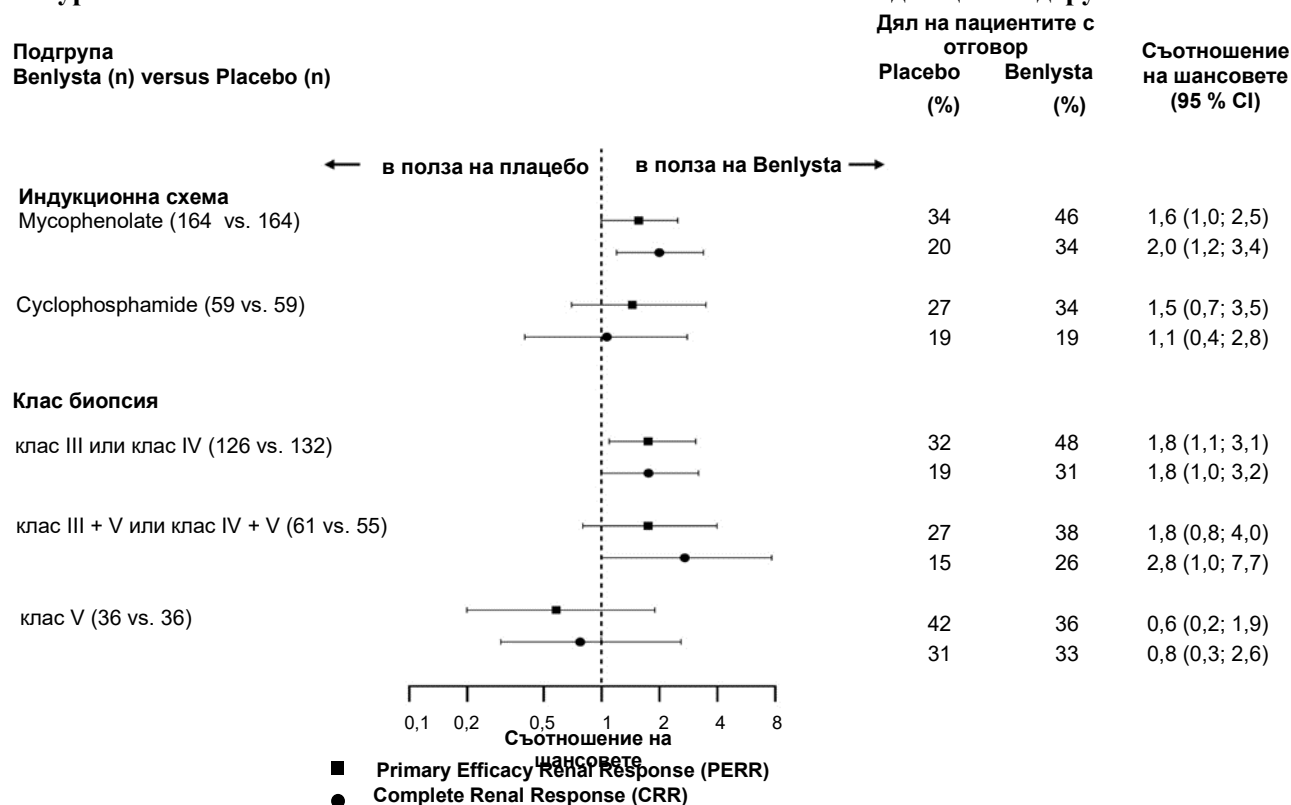
Числено по-голям процент от пациентите, приемащи Benlysta, са достигнали PERR в началото на 24-та седмица в сравнение с плацебо и тази разлика в лечението се поддържа до 104-та седмица. В началото на 12-та седмица, числено по-голям процент от пациентите, приемащи Benlysta са достигнали CRR в сравнение с плацебо и тази разлика в лечението се поддържа до 104-та седмица. (Фигура 2).

Фигура 2. Дял на пациентите с отговор при възрастни с лупусен нефрит по визита



В подгрупови описателни анализи са проучвани ключовите крайни точки за ефикасност (PERR и CRR) по индукционен режим (микофенолат или циклофосфамид) и клас от биопсията (Клас III или IV, Клас III + V или Клас IV + V, или Клас V) (Фигура 3).

Фигура 3. Съотношение на шансовете от PERR и CRR на 104-та седмица в подгрупите



Възраст и раса

Възраст

Не са установени разлики в ефикасността или безопасността при пациентите ≥ 65 години, на които Benlysta е прилагана интравенозно или подкожно, в сравнение с общата популация в плацебо-контролираните проучвания. Броят на пациентите на възраст ≥ 65 години, обаче, (62 пациенти за ефикасността и 219 за безопасността) не е достатъчен, за да се определи дали отговорът при тях се различава в сравнение с по-младите пациенти.

Чернокожи пациенти

В плацебо-контролираните клинични проучвания с Benlysta, приложена подкожно, са включени прекалено малко чернокожи пациенти, за да се направят съдържателни заключения за ефекта на расата върху клиничните резултати.

Безопасността и ефикасността на Benlysta, приложена интравенозно, е проучена при чернокожи пациенти. Наличните понастоящем данни са описани в кратката характеристика на продукта Benlysta 120 mg и 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Педиатрична популация

СЛЕ

Подкожно инжектиране

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка не е оценяван при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2). За Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка безопасността и ефикасността на Benlysta, прилаган

подкожно на педиатрични пациенти на възраст 5 до < 18 години с активен СЛЕ, се подкрепя от популяционен фармакокинетичен модел и симулация, интегриращи данни от отворено фармакокинетично проучване при 25 педиатрични пациенти с активен СЛЕ, на които Benlysta е прилаган подкожно (200908), и проучване при педиатрични пациенти с активен СЛЕ, на които Benlysta е прилаган интравенозно (PLUTO), описано по-долу (вж. точка 5.2).

Интравенозна инфузия

Безопасността и ефикасността на Benlysta са оценени в едно рандомизирано двойнослепо плацебо-контролирано 52-седмично проучване (PLUTO) при 93 педиатрични пациенти с клинична диагноза СЛЕ съгласно класификационните критерии на ACR. Към момента на скрининга пациентите са с активен СЛЕ, дефиниран като SELENA-SLEDAI скор ≥ 6 и положителни резултати от изследването за автоантитела, както е описано при изпитванията при възрастни. Пациентите са били на установена схема за лечение на СЛЕ (стандартно лечение) и критериите за включване са подобни на тези при проучванията при възрастни. Пациенти с тежък активен лупусен нефрит, тежък активен лупус на ЦНС, първичен имунодефицит, дефицит на IgA или остра или хронична инфекции, изискващи лечение, не са включени в проучването. Проучването е проведено в САЩ, Южна Америка, Европа и Азия. Медианата на възрастта на пациентите е 15 години (диапазон от 6 до 17 години). Във възрастовата група от 5 до 11 години ($n = 13$) SELENA-SLEDAI скорът е в диапазон от 4 до 13, а в групата на възраст от 12 до 17 години ($n = 79$) SELENA-SLEDAI скорът е в диапазон от 4 до 20. Повечето пациенти (94,6%) са от женски пол. Проучването няма мощност за провеждане на статистически сравнения и всички данни са описателни.

Първичната крайна точка за ефикасност е индекс на отговор при СЛЕ (SLE Responder Index (SRI)) на 52-ра седмица, както е описано в изпитванията с интравенозно приложение при възрастни. Делът на педиатричните пациенти, при които се постига отговор по SRI, е по-голям при пациентите, на които се прилага Benlysta, в сравнение с тези на плацебо. Отговорът по отношение на индивидуалните компоненти на крайната точка съответства на този по SRI (Таблица 4).

Таблица 4. Дял на педиатричните пациенти с отговор на 52-ра седмица

Отговор ¹	Плацебо (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Индекс на отговор при СЛЕ (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,49 (0,64; 3,46)
Компоненти на индекс на отговор при СЛЕ		
Процент пациенти с понижение на SELENA-SLEDAI скор ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,62 (0,69; 3,78)
Процент пациенти без влошаване според индекса по BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,96 (0,77; 4,97)
Процент пациенти без влошаване според PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,70 (0,66; 4,39)

¹ От анализите са изключени участниците, за които липсват данни от оценка на изходно ниво за

някой от компонентите (1 в групата на плацебо).

При пациентите, при които е настъпило тежко обостряне по време на проучването, медианата на времето от включването им в проучването до първото тежко обостряне е 150 дена в групата на Benlysta и 113 дена в групата на плацебо. Тежки обостряния в периода на 52-седмичното наблюдение са наблюдавани при 17,0% в групата на Benlysta и при 35,0% в групата на плацебо (наблюдавана разлика между лечението = 18,0%; коефициент на риск = 0,36; 95% CI: 0,15; 0,86). Това е в съответствие с находките от клиничните изпитвания при възрастни с интравенозно приложение.

При прилагане на критериите за оценка на отговора при ювенилен СЛЕ на Международната организация за педиатрични ревматологични изпитвания/Американския колеж по ревматология (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR)) е установено подобрение при по-голям процент от педиатричните пациенти, на които се прилага Benlysta, в сравнение с тези на плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Дял на пациентите с отговор според критериите на PRINTO/ACR на 52-ра седмица

	Дял пациенти с поне 50% подобрение в които и да е 2 от 5-те компонента ¹ , като в не повече от един от останалите компоненти има влошаване с повече от 30%		Дял пациенти с поне 30% подобрение в които и да е 3 от 5-те компонента ¹ , като в не повече от един от останалите компоненти има влошаване с повече от 30%	
	Плацебо n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Плацебо n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Отговор, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Наблюдавана разлика спрямо плацебо		25,38		25,33
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Петте компонента на PRINTO/ACR представляват процентната промяна на 52-ра седмица в: Общата оценка от родителя (Parent's Global Assessment, Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI скоря, 24-часовата протеинурия и скоря по раздела за физическото функциониране по Педиатричния въпросник за качеството на живот – генерична базова скала (Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale, PedsQL GC).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри при подкожното приложение на Benlysta, посочени по-долу, се основават на оценка на популационните параметри от 661 участници, включващи 554 пациенти със СЛЕ и 107 здрави лица.

Абсорбция

Benlysta в предварително напълнена спринцовка се прилага чрез подкожно инжектиране.

Бионаличността на белимуаб след подкожно приложение е приблизително 74 %. Стационарно състояние на експозицията се достига след приблизително 11 седмици на подкожно приложение. Максималната серумна концентрация (C_{max}) на белимуаб е 108 µg/ml при стационарно състояние.

Разпределение

Белимуаб се разпределя в тъканите с обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) приблизително 5 литра.

Биотрансформация

Белимуаб е протеин, за който очаквания метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез широко разпространените протеолитични ензими. Не са провеждани класически проучвания за биотрансформация.

Елиминиране

Белимуаб има терминален полуживот 18,3 дни след подкожно приложение. Системният клирънс е 204 ml/ден.

Проучване за лупусен нефрит

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ при 224 възрастни пациенти с лупусен нефрит, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно (в дни 0, 14, 28 и след това на всеки 28 дни до 104 седмици). Поради активността на бъбречното заболяване клирънсът на белимуаб при пациентите с лупусен нефрит първоначално е по-голям от наблюдавания в проучванията при СЛЕ; обаче след 24 седмици терапия и през останалото време до края на проучването клирънсът и експозицията на белимуаб са сходни с наблюдаваните при възрастни пациенти със СЛЕ, на които се прилага белимуаб 10 mg/kg телесно тегло интравенозно.

Въз основа на популационно фармакокинетично моделиране и симулация се предполага, че средните концентрации в стационарно състояние при подкожно приложение на белимуаб 200 mg веднъж седмично при възрастни с лупусен нефрит са сходни с наблюдаваните при възрастни с лупусен нефрит, на които се прилага интравенозно белимуаб 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици.

Специални популации пациенти

Педиатрична популация: Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка не е оценяван при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2). За Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка фармакокинетичните параметри на белимуаб, прилаган подкожно, се основават на популационен фармакокинетичен анализ на 25 пациенти от фармакокинетично проучване фаза II при педиатрични пациенти със СЛЕ, на които белимуаб се прилага подкожно, и проучване фаза II при педиатрични пациенти със СЛЕ, на които белимуаб се прилага интравенозно. След подкожно приложение на 200 mg белимуаб при педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 18 години [веднъж седмично (при пациенти с тегло ≥ 50 kg), на всеки 10 дена (при пациенти с тегло 30 до < 50 kg) или на всеки 2 седмици (при пациенти с тегло 15 до < 30 kg)] средната концентрация на белимуаб в стационарно състояние се оценява като подобна на тази при възрастни със СЛЕ след подкожно приложение на 200 mg белимуаб седмично и подобна на тази при педиатричните участници със СЛЕ след интравенозно приложение на белимуаб 10 mg/kg телесно тегло в дни 0, 14 и 28, и на 4-седмични интервали след това. Симулираните средногеометрични C_{max} , C_{cp} , C_{min} и AUC (изчислени за дозовия интервал) в стационарно състояние се оценяват на 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ и 834 ден $\cdot\mu\text{g/ml}$ за педиатрични пациенти с тегло ≥ 50 kg, на които белимуаб се прилага веднъж седмично, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ и 1 051 ден $\cdot\mu\text{g/ml}$ за педиатрични пациенти с тегло 30 до < 50 kg, на които белимуаб се прилага на всеки 10 дена, и 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ и 1 438 ден $\cdot\mu\text{g/ml}$ за педиатрични пациенти с тегло 15 до < 30 kg, на които белимуаб се прилага на всеки две седмици.

Старческа възраст: Benlysta е проучена при малък брой пациенти в старческа възраст. Възрастта не повлиява експозицията на белимумаб в популационния фармакокинетичен анализ за подкожно приложение. Все пак, поради малкия брой пациенти ≥ 65 години, ефект на възрастта не може да се изключи окончателно.

Бъбречно увреждане: Не са провеждани специфични проучвания за оценка на ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на белимумаб. По време на клиничното разработване, Benlysta е проучвана при ограничен брой пациенти със СЛЕ с леко (креатининов клирънс [CrCl] ≥ 60 и < 90 ml/min), умерено (CrCl ≥ 30 и < 60 ml/min) или тежко (CrCl ≥ 15 и < 30 ml/min) бъбречно увреждане: 121 пациенти с леко бъбречно увреждане и 30 пациенти с умерено бъбречно увреждане получават Benlysta подкожно; 770 пациенти с леко бъбречно увреждане, 261 пациенти с умерено бъбречно увреждане и 14 пациенти с тежко бъбречно увреждане получават Benlysta интравенозно.

Не е наблюдавано клинично значимо намаляване на системния клирънс в резултат на бъбречното увреждане. Поради това не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Не са провеждани специфични проучвания за оценка на ефектите на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на белимумаб. IgG1 молекули като белимумаб се катаболизират от широко разпространени протеолитични ензими, които не са ограничени само в чернодробната тъкан и е малко вероятно промени в чернодробната функция да имат някакъв ефект върху елиминирането на белимумаб.

Телесно тегло/Индекс на телесната маса (ИТМ)

Ефектите на телесното тегло и ИТМ върху експозицията на белимумаб след подкожно приложение при възрастни не се считат за клинично значими. Няма значително въздействие върху ефикасността и безопасността въз основа на теглото. Поради това при възрастни не се препоръчва корекция на дозата.

Ефектите на телесното тегло върху експозицията на белимумаб след подкожно приложение при педиатрични пациенти са определени с използване на популационен фармакокинетичен модел. При педиатрични пациенти с по-малко телесно тегло клирънсът на белимумаб и обемът на разпределение са по-малки, което води до повишена експозиция. За да се гарантира, че експозициите на белимумаб остават в приемливи граници и не се различават съществено в целия диапазон на теглото при педиатричната популация, при пациентите с по-ниско телесно тегло белимумаб се прилага на по-големи интервали (вж. точка 4.2).

Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

СЛЕ

При пациенти със СЛЕ, които преминават от интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици към схема на подкожно приложение на 200 mg, с 1 до 4-седмичен интервал между интравенозната и подкожната доза при прехода, серумните концентрации на белимумаб преди приложение на първата подкожна доза са близки до преддозовите концентрации след окончателно достигане на стационарно състояние при подкожното приложение (вж. точка 4.2). Въз основа на симулации с популационни фармакокинетични параметри средните концентрации на белимумаб в стационарно състояние при подкожно приложение на 200 mg всяка седмица (при възрастни пациенти и при педиатрични пациенти с тегло ≥ 50 kg на възраст от 5 до под 18 години), на всеки 10 дена (при педиатрични пациенти с тегло 30 до < 50 kg на възраст от 5 до под 18 години) или на всеки 2 седмици (при педиатрични пациенти с тегло от 15 до < 30 kg на възраст от 5 до под 18 години) са подобни на тези при интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици.

Лупусен нефрит

Въз основа на популационни фармакокинетични симулации се прогнозира 1 до 2 седмици след прилагането на първите 2 интравенозни дози пациентите с лупусен нефрит, преминаващи от 10 mg/kg телесно тегло интравенозно на 200 mg подкожно седмично, да имат средни серумни концентрации на белимумаб, подобни на тези при пациентите, при които се прилага доза 10 mg/kg телесно тегло интравенозно на всеки 4 седмици (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност.

Интравенозно или подкожно приложение при маймуни води до очаквано понижаване на броя на В-клетките в периферната кръв и в лимфоидната тъкан без свързана с това токсичност.

Проучвания за репродуктивна токсичност са провеждани при бременни дългопашати макаци, на които е прилаган белимумаб 150 mg/kg телесно тегло чрез интравенозна инфузия (приблизително 9 пъти очакваната максимална клинична експозиция при хора) на всеки 2 седмици за период до 21 седмици. В тези проучвания лечението с белимумаб не е свързано с преки или непреки вредни ефекти по отношение на токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност.

Свързаните с лечението реакции са ограничени до очакваното обратимо намаление на В-клетките при майките и новородените, както и обратимо понижаване на IgM при новородените маймуни. Броят на В-клетките се възстановява след спиране на лечението с белимумаб до края на първата година след раждането за възрастните маймуни и до края на третия месец за новородените маймуни. Нивата на IgM при малките, изложени на белимумаб *in utero*, се възстановяват до навършване на 6-месечна възраст.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски маймуни са оценени в 6-месечни токсикологични проучвания при многократно прилагане на белимумаб в дози до 50 mg/kg телесно тегло включително. Не са наблюдавани свързани с лечението промени на мъжките и женските репродуктивни органи на полово зрели животни. Неофициална оценка на менструалния цикъл при женските животни не показва промени, свързани с белимумаб.

Тъй като белимумаб е моноклонално антителио, не са провеждани проучвания за генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност или проучвания за ефект върху фертилитета (при мъжки или женски животни).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргининов хидрохлорид
Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид
Полисорбат 80 (E 433)
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Всяка отделна предварително напълнена спринцовка Benlysta може да се съхранява при температури до максимум 25 °C за период до 12 часа. Предварително напълнената спринцовка трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не е използвана в рамките на периода от 12 часа.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип 1 с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капачка на иглата.

Налични в опаковка по 1 предварително напълнена спринцовка и опаковка по 4 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подробни указания за подкожно приложение на Benlysta в предварително напълнена спринцовка са предоставени в края на листовката (вижте указанията стъпка по стъпка).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/700/006 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/11/700/007 4 предварително напълнени спринцовки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2011 г.

Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 120 mg белимуаб (belimumab). След приготвяне разтворът съдържа 80 mg белимуаб на ml.

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 400 mg белимуаб (belimumab). След приготвяне разтворът съдържа 80 mg белимуаб на ml.

Белимуаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло, получено в клетъчна линия от бозайник (NS0) по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 0,6 mg полисорбат 80.

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 2,0 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Benlysta е показан за допълваща терапия при пациенти на възраст на и над 5 години с активен, автоантитяло-позитивен системен лупус еритематодес (СЛЕ) с висока степен на активност на болестта (напр. положителни антитела срещу двойноверижна ДНК (dsDNA) и нисък комплемент) въпреки приложението на стандартна терапия (вж. точка 5.1).

Benlysta е показан за лечение на възрастни пациенти с активен лупусен нефрит в комбинация с основните имunosупресорни терапии (вж. точка 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Benlysta трябва да се започне и да се наблюдава от квалифициран лекар с опит в диагностицирането и лечението на СЛЕ. Инфузиите Benlysta трябва да се прилагат от квалифициран медицински специалист, обучен за приложение на инфузионна терапия.

Приложението на Benlysta може да причини тежки или животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност и инфузионни реакции. Съобщавано е за развитие на симптоми на остра реакция на свръхчувствителност няколко часа след приложение на инфузията. Също така са наблюдавани и рецидиви на клинично значими реакции след начално правилно лечение на симптомите (вж. точки 4.4 и 4.8). Поради това Benlysta трябва да се прилага само при налични възможности за незабавно овладяване на такива реакции. Препоръчва се пациентите да останат под медицинско наблюдение за продължителен период от време (за няколко часа) поне след първите две инфузии, като се има предвид възможността за късно настъпване на реакция.

Пациентите на лечение с Benlysta трябва да бъдат запознати с потенциалния риск от тежки или животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност и с възможността за късна поява или рецидив на симптомите. При всяко приложение на Benlysta листовката трябва да се дава на пациента (вж. точка 4.4).

Дозировка

Премедикация, включително антихистамин, със или без антипиретик, може да се приложи преди инфузията на Benlysta (вж. точка 4.4).

При пациентите със СЛЕ или активен лупусен нефрит препоръчителният режим на дозиране на Benlysta е 10 mg/kg телесно тегло на 0, 14-и и 28-и ден, а след това през интервали от по 4 седмици. Състоянието на пациента трябва да се оценява непрекъснато.

При пациенти със СЛЕ трябва да се обмисли прекратяване на терапията с Benlysta, ако след 6 месеца лечение не е постигнато подобрение в контрола на заболяването.

При пациенти с активен лупусен нефрит Benlysta трябва да се използва в комбинация с кортикостероиди и микофенолат или циклофосфамид за индукция, или микофенолат или азатиоприн за поддържаща терапия.

Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

СЛЕ

Ако пациент със СЛЕ преминава от интравенозно приложение на Benlysta към подкожно приложение, първата подкожна инжекция трябва да се приложи 1 до 4 седмици след последната интравенозна доза (вж. точка 5.2).

Лупусен нефрит

Ако пациент с лупусен нефрит преминава от интравенозно приложение на Benlysta към подкожно приложение, се препоръчва първото подкожно инжектиране на доза 200 mg да се извърши 1 до 2 седмици след последната интравенозна доза. Това преминаване може да стане по което и да е време след като на пациента са приложени първите 2 интравенозни дози (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Данните при пациенти на възраст ≥ 65 години са ограничени (вж. точка 5.1). При пациенти в старческа възраст Benlysta трябва да се прилага с повишено внимание. Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Белимумаб е проучван при малък брой пациенти със системен лупус еритематодес с бъбречно увреждане.

Въз основа на наличната информация, не се налага корекция на дозата при пациенти с леко, умерено тежко или тежко бъбречно увреждане. Все пак, поради липсата на данни, при пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва приложението да е с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания с Benlysta при пациенти с чернодробно увреждане. Малко вероятно е при тази група пациенти да се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

СЛЕ

Препоръчителната схема на прилагане на Benlysta при деца на възраст на и над 5 години е 10 mg/kg телесно тегло на 0, 14-и и 28-и ден, а след това на 4-седмични интервали.

Безопасността и ефикасността на интравенозното приложение на Benlysta при деца на възраст под 5 години не са установени. Липсват данни.

Лупусен нефрит

Безопасността и ефикасността на интравенозното приложение на Benlysta при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Benlysta се прилага интравенозно чрез инфузия и преди приложение трябва да се разтвори и разрежи. За инструкции за разтваряне, разреждане и съхранение на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Инфузията на Benlysta трябва да е с продължителност един час.

Benlysta не трябва да се прилага като интравенозен болус.

Скоростта на инфузия може да се забави или инфузията да се прекъсне, ако пациентът развие инфузионна реакция. Инфузията трябва да се спре незабавно, ако при пациента се прояви потенциално животозастрашаваща нежелана реакция (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Benlysta не е проучвана при посочените по-долу групи възрастни и педиатрични пациенти и не се препоръчва при:

- тежък активен лупус на централната нервна система (вж. точка 5.1)
- HIV
- анамнестични данни за минала или настояща инфекция с хепатит В или С

- хипогамаглобулинемия ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) или IgA дефицит ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$)
- анамнестични данни за голяма органна трансплантация или трансплантация на хемопоетични стволови клетки или костен мозък, както и бъбречна трансплантация.

Едновременно приложение с терапия, насочена към В-клетките

Наличните данни не подкрепят съпътстваща употреба на ритуксимаб с Benlysta при пациенти със СЛЕ (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на Benlysta с други терапии, насочени срещу В-клетките.

Инфузионни реакции и свръхчувствителност

Приложението на Benlysta може да доведе до реакции на свръхчувствителност и инфузионни реакции, които могат да са тежки и фатални. В случай на тежка реакция, приложението на Benlysta трябва да се прекъсне и да се приложи подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.2). Рискът от развитие на реакции на свръхчувствителност е най-голям при първите две инфузии. Независимо от това, рискът трябва да се има предвид при приложението на всяка инфузия. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск.

Премедикация, включително антихистамин, със или без антипиретик, може да се приложи преди инфузията на Benlysta. Няма достатъчно данни, за да се определи дали премедикацията намалява честотата или тежестта на инфузионните реакции.

В клинични проучвания сериозни инфузионни реакции и реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при приблизително 0,9 % от възрастните пациенти и включват анафилактична реакция, брадикардия, хипотония, ангиоедем и диспнея. Инфузионни реакции се развиват по-често по време на първите две инфузии и са с тенденция за ограничаване при последващите инфузии (вж. точка 4.8). Съобщавано е за развитие на симптоми на остра реакция на свръхчувствителност няколко часа след приложение на инфузията. Също така са наблюдавани и рецидиви на клинично значими реакции след начално правилно лечение на симптомите (вж. точки 4.2 и 4.8). Затова Benlysta трябва да се прилага само при наличие на възможност за незабавно овладяване на такива реакции. Препоръчва се пациентите да останат под медицинско наблюдение за продължителен период от време (за няколко часа) поне след първите две инфузии, като се има предвид възможността за късно настъпване на реакция. Пациентите трябва да бъдат информирани, че са възможни реакции на свръхчувствителност в деня на инфузията или няколко дни след това, както и за потенциалните признаци и симптоми и за възможността от рецидив. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят незабавно медицинска помощ при появата на някой от тези симптоми. При всяко приложение на Benlysta листовката трябва да се дава на пациента (вж. точка 4.2).

Наблюдавани са също реакции на свръхчувствителност от забавен тип, които не са остри и включват симптоми като обрив, гадене, умора, миалгия, главоболие и оток на лицето.

Инфекции

Механизмът на действие на белимумаб може да повиши риска за развитие на инфекции при възрастни и деца с лупус, включително опортюнистични инфекции, и рискът може да е по-висок при по-малките деца. В контролирани клинични проучвания честотата на сериозни инфекции е подобна в групите на Benlysta и плацебо; инфекции с летален изход обаче (напр. пневмония и сепсис) са наблюдавани по-често при пациенти, на които се прилага Benlysta, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли ваксинация с пневмококова ваксина преди започване на лечението с Benlysta. Benlysta не трябва да се започва при пациенти с активни сериозни инфекции (включително сериозни хронични инфекции). Лекарите трябва да са с повишено внимание и да оценяват внимателно дали се очаква ползите да надхвърлят

рисковете, когато обмислят приложение на Benlysta при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция. Лекарите трябва да съветват пациентите да се свързват с лекаря си, ако при тях се появят симптоми на инфекция. Пациенти, които развиват инфекция по време на лечение с Benlysta, трябва да се наблюдават непосредствено и внимателно да се обмисли прекъсване на имunosупресивната терапия, включително Benlysta, до овладяване на инфекцията. Не е известен рискът от приложение на Benlysta при пациенти с активна или латентна туберкулоза.

Депресия и суицидност

В контролирани клинични проучвания с интравенозно и подкожно приложение са съобщавани психични нарушения (депресия, суицидни намерения и поведение, включително самоубийства), по-често при пациенти, приемащи Benlysta (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да оценят риска от депресия и самоубийство като вземат предвид анамнезата на пациента и настоящия психиатричен статус преди лечението с Benlysta, и да продължат да проследяват пациентите по време на лечението. Лекарите трябва да посъветват пациентите (и хората, които се грижат за тях, където е подходящо) да се свързват с техните медицински специалисти при нови или влошаващи се психични симптоми. При пациенти, при които се появят такива симптоми, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Тежки кожни нежелани реакции

Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Stevens – Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS) и токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на SJS и TEN и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на Benlysta трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил SJS или TEN при употребата на Benlysta, никога отново не трябва да се започва лечение с Benlysta на този пациент.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) е съобщавана при лечение на СЛЕ с Benlysta. Лекарите трябва особено да внимават за симптоми, насочващи към ПМЛ, които пациентите може да не забележат (напр. когнитивни, неврологични или психиатрични симптоми или признаци). Пациентите трябва да се проследяват за всеки от тези нови или влошаващи се симптоми или признаци и, ако такива симптоми/признаци се появят, трябва да се обмислят консултация с невролог и подходящи диагностични мерки за ПМЛ според клиничните показания. Ако има съмнения за ПМЛ, имunosупресивната терапия, включително Benlysta, трябва да се преустанови до изключване на ПМЛ. Ако ПМЛ се потвърди, имunosупресивната терапия, включително Benlysta, трябва да се прекрати.

Имунизация

Не трябва да се прилагат живи ваксини 30 дни преди или едновременно с Benlysta, тъй като не е установена клиничната безопасност. Няма налични данни за вторично предаване на инфекция от хора, на които е направена жива ваксина, на пациенти на лечение с Benlysta.

Поради механизма си на действие, белимуаб може да повлияе на отговора при имунизации. Все пак, в неголямо проучване, оценяващо отговора към 23-валентна пневмококова ваксина общите имунни отговори към различните серотипове са сходни при пациенти със СЛЕ на лечение с Benlysta в сравнение с тези на стандартно имunosупресивно лечение по време на ваксинацията. Няма достатъчно данни, за да се направят заключения относно отговора към други ваксини.

Ограничени данни показват, че Benlysta не повлиява значимо способността за поддържане на протективен имунен отговор към имунизации, които са направени преди приложение на

Benlysta. В подпроучване, малка група пациенти с предшестващи ваксинации срещу тетанус, пневмококи или грип запазват протективни титри след лечение с Benlysta.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Имуномодулиращите лекарствени продукти, включително Benlysta, могат да повишат риска от злокачествени заболявания. Необходимо е особено внимание при обмисляне на лечение с Benlysta при пациенти с анамнестични данни за злокачествено заболяване или при обмисляне на продължаване на лечението при пациенти, които междувременно развият злокачествено заболяване. Не са проучвани пациенти със злокачествени неопластични заболявания през последните 5 години, с изключение на пациенти с кожен базоцелуларен или спиноцелуларен карцином, или карцином на шийката на матката, който е ексцизиран напълно или лекуван адекватно.

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (вж. точка 2), който може да причини алергични реакции.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. Въпреки това, тъй като Benlysta прах за концентрат се разрежда в инфузионен разтвор, който съдържа натрий, това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролирано съдържание на натрий (вж. точка 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие. Образуването на някои CYP450 ензими се потиска от повишените нива на определени цитокини при хронично възпаление. Не е известно дали белимуаб може да е индиректен модулатор на тези цитокини. Не може да бъде изключен риск от индиректна редукция на активността на CYP от белимуаб. При започване или преустановяване на терапията с белимуаб трябва да се обмисли терапевтично проследяване за пациентите, на които се прилагат субстрати на CYP с нисък терапевтичен индекс, за които дозата се коригира индивидуално (напр. варфарин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Benlysta и най-малко 4 месеца след последното приложение.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Benlysta при бременни жени. Освен очаквания фармакологичен ефект, който е понижаване на броя на В-клетките, проучванията при маймуни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Benlysta не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали Benlysta се екскретира в кърмата и дали се абсорбира системно след поглъщане, но белимуаб е открит в млякото на женски маймуни, на които са прилагани по 150 mg/kg телесно тегло на всеки 2 седмици.

Тъй като майчините антитела (IgG) се екскретират в кърмата, се препоръчва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Benlysta, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на белимумаб върху фертилитета при човека. Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни не са оценявани в официални проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. От фармакологичните характеристики на белимумаб не се предвиждат нежелани ефекти върху тези дейности. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности, се препоръчва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежелани реакции на Benlysta.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност при възрастни

Безопасността на белимумаб при пациенти със СЛЕ е оценена в три предрегистрационни плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение и едно следващо регионално плацебо-контролирано проучване с интравенозно приложение, едно плацебо-контролирано проучване с подкожно приложение и две постмаркетингови плацебо-контролирани проучвания с интравенозно приложение; безопасността при пациенти с активен лупусен нефрит е оценена в едно плацебо-контролирано проучване с интравенозно приложение.

Представените данни в таблицата по-долу отразяват експозицията при 674 пациенти със СЛЕ от трите предрегистрационни клинични проучвания и 470 пациенти в следващото плацебо-контролирано проучване, при които Benlysta е прилаган интравенозно (10 mg/kg телесно тегло с продължителност на инфузията 1 час на 0, 14-и, 28-и ден и след това на всеки 28 дни за до 52 седмици), и 556 пациенти със СЛЕ, при които Benlysta е прилаган подкожно (200 mg веднъж седмично до 52 седмици). Представените данни за безопасност включват данни след 52-ра седмица при някои пациенти със СЛЕ. Данните отразяват допълнителната експозиция на Benlysta при 224 пациенти с активен лупусен нефрит, при които Benlysta е прилаган интравенозно (10 mg/kg телесно тегло за до 104 седмици). Включени са и данни от следрегистрационни доклади.

Повечето пациенти са били и на едно или повече от следните съпътстващи лечения за СЛЕ: кортикостероиди, имуномодулиращи лекарствени продукти, антималярийни средства, нестероидни противовъзпалителни средства.

Нежелани реакции са съобщени при 84 % от пациентите на лечение с Benlysta и при 87 % от пациентите на плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция (≥ 5 % от пациентите със СЛЕ на лечение с Benlysta плюс стандартни грижи и с честота ≥ 1 % по-голяма от плацебо) е назофарингит. Пациентите, които прекъсват лечението поради нежелани реакции, са 7 % при лечение с Benlysta и 8 % при плацебо.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (> 5 % от пациентите с активен лупусен нефрит, лекувани с Benlysta плюс стандартната терапия) са инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища и херпес зостер. Частта на пациентите, които са преустановили терапията поради нежелани реакции, е 12,9 % от лекуваните с Benlysta пациенти и 12,9 % от пациентите, при които е прилагано плацебо.

Тежки кожни нежелани реакции: Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по класификацията на MedDRA по системно-органни класове и по честота. Използваните категории по честота са:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
С неизвестна честота	от наличните данни не може да бъде направена оценка.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Посочената честота е най-високата наблюдавана при всяка група.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации ¹	Много чести	Бактериални инфекции, напр. бронхит, инфекция на уринарния тракт
	Чести	Вирусен гастроентерит, фарингит, назофарингит, вирусна инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Левкопения
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност ²
	Нечести	Анафилактична реакция
	Редки	Забавен тип, не остри реакции на свръхчувствителност
Психични нарушения	Чести	Депресия
	Нечести	Суицидно поведение, суицидни намерения
Нарушения на нервната система	Чести	Мигрена
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Реакции на мястото на инжектиране ³ , уртикария, обрив
	Нечести	Ангиедем
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens –Johnson, токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в крайник
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Системни реакции, свързани с инфузията или инжектирането ² , пирексия

¹ Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ и точка 4.4 „Инфекции“ за повече информация.

² „Реакции на свръхчувствителност“ покрива група от термини, включително анафилаксия, и може да се прояви с различни симптоми, включително хипотония, ангиоедем, уртикария или друг обрив, сърбеж и диспнея. „Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране“ покрива група от термини и може да се прояви с различни симптоми, включително брадикардия, миалгия, главоболие, обрив, уртикария, пирексия, хипотония, хипертония, замаяност и артралгия. Поради припокриването на признаците и симптомите не е възможно при всички случаи реакциите на свръхчувствителност да се разграничат от системните реакции, свързани с инфузия или инжектиране.

³ Отнася се единствено за формата за подкожно приложение.

Описание на избрани нежелани реакции

Представените по-долу данни са събрани от трите предрегистрационни клинични проучвания с интравенозно приложение (само интравенозна доза 10 mg/kg телесно тегло) и от клиничното проучване с подкожно приложение. Информацията в „Инфекции“ и „Психични нарушения“ включва и данни от постмаркетингово проучване.

Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране, и свръхчувствителност: Системни реакции, свързани с инфузия или инжектиране, и свръхчувствителност са наблюдавани главно в деня на приложение, но остри реакции на свръхчувствителност могат да се проявят и няколко дни след приложение на дозата. Пациентите с анамнеза за множествени лекарствени алергии или значителна свръхчувствителност може да са с повишен риск.

Честотата на инфузионните реакции и на реакциите на свръхчувствителност след интравенозно приложение, настъпили в рамките на 3 дни след инфузията, е 12 % в групата, получаваща Benlysta, и 10 % в групата на плацебо, като съответно при 1,2 % и 0,3 % се налага окончателно прекратяване на терапията.

Инфекции: Общата честота на случаи на инфекции при предрегистрационни проучвания при СЛЕ с интравенозно и подкожно приложение е 63 % в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Инфекции, които се развиват при най-малко 3 % от пациентите на Benlysta и най-малко с 1 % по-често в сравнение с пациентите на плацебо, са вирусна инфекция на горните дихателни пътища, бронхит и бактериална инфекция на уринарния тракт. Сериозни инфекции се развиват при 5 % от пациентите в двете групи, получаващи Benlysta или плацебо. Сериозните опортюнистични инфекции са изчислени съответно като 0,4 % и 0 % от тях. Инфекциите, които водят до прекратяване на лечението настъпват при 0,7 % от пациентите, получаващи Benlysta и при 1,5 % от пациентите на плацебо. Някои инфекции са тежки или фатални.

За информация относно инфекциите, наблюдавани при педиатрични пациенти със СЛЕ, вижте раздел „Педиатрична популация“ по-долу.

При проучването с лупусен нефрит пациентите получават основна стандартна терапия (вж. точка 5.1) и общата честота на инфекциите е 82 % при пациентите, получаващи Benlysta в сравнение със 76 % при пациентите, получаващи плацебо. Сериозни инфекции настъпват при

13,8 % от пациентите, получаващи Benlysta и при 17,0 % от пациентите, получаващи плацебо. Летални инфекции настъпват при 0,9 % (2/224) от пациентите, получаващи Benlysta и при 0,9 % (2/224) от пациентите, получаващи плацебо.

В едно рандомизирано двойносляпо 52-седмично постмаркетингово проучване за безопасност при СЛЕ (BEL115467) за оценка на смъртността и определени нежелани събития при възрастни сериозни инфекции са наблюдавани при 3,7 % от пациентите, на които е прилаган Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно), и при 4,1 % от пациентите, на които е прилагано плацебо. Инфекции с летален изход (напр. пневмония и сепсис), обаче, са наблюдавани при 0,45 % (9/2002) от лекуваните с Benlysta пациенти и при 0,15 % (3/2001) от пациентите, на които е прилагано плацебо, а честотата на смъртните случаи вследствие на каквато и да е причина е съответно 0,50 % (10/2002) спрямо 0,40 % (8/2001). Повечето инфекции с летален изход са установени по време на първите 20 седмици от лечението с Benlysta.

Психични нарушения: В предрегистрационни клинични проучвания с интравенозно приложение при СЛЕ сериозни психични събития са съобщени при 1,2 % (8/674) от пациентите, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло и при 0,4 % (3/675) от пациентите, на които се прилага плацебо. Сериозна депресия е съобщена при 0,6 % (4/674) от пациентите, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло, и при 0,3 % (2/675) от пациентите, на които се прилага плацебо. Съобщени са две самоубийства при пациенти, лекувани с Benlysta (включително един, на който Benlysta е прилаган в доза 1 mg/kg телесно тегло).

В едно постмаркетингово проучване при СЛЕ, сериозни психични събития са съобщавани при 1,0 % (20/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при 0,3 % (6/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Сериозна депресия е съобщавана при 0,3 % (7/2002) от пациентите, приемащи Benlysta и при < 0,1 % (1/2001) от пациентите, приемащи плацебо. Общата честота на сериозни суицидни намерения или поведение, или на самоанаряване без суицидно намерение е 0,7 % (15/2002) при пациентите, приемащи Benlysta и 0,2 % (5/2001) при плацебо групата. Не е съобщено самоубийство в нито една от групите.

От горните проучвания с интравенозно приложение при СЛЕ не са изключени пациентите с психични нарушения в анамнезата.

В клиничното проучване с подкожно приложение при СЛЕ, от което са изключени пациентите с анамнеза за психични нарушения, сериозни психични събития са съобщавани при 0,2 % (1/556) от пациентите, приемащи Benlysta и при нито един пациент, приемащ плацебо. Няма съобщени сериозни свързани с депресия събития или самоубийства в нито една от групите.

Левкопения: Честотата на съобщените случаи на левкопения при пациенти със СЛЕ като нежелана реакция е 3 % в групата на Benlysta и 2 % в групата на плацебо.

Стомашно-чревни нарушения: Пациенти със затлъстяване [Индекс на телесна маса (ИТМ) > 30 kg/m²] със СЛЕ, лекувани с интравенозно приложение на Benlysta, съобщават за по-честа поява на гадене, повръщане и диария, в сравнение с плацебо и в сравнение с пациенти с нормално тегло (ИТМ ≥ 18,5 до ≤ 30 kg/m²). Никоя от тези нежелани реакции при пациенти със затлъстяване не е сериозна.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти се основава на едно проучване с подкожно приложение и едно проучване с интравенозно приложение.

В 52-седмично отворено проучване, в което на 25 педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) със СЛЕ Benlysta е прилаган подкожно с експозиция, подобна на тази при възрастни (200 mg с определен въз основа на телесното тегло интервал между дозите) на фона на съпътстващи терапии, профилът на безопасност при педиатрични пациенти, на които

Benlysta се прилага подкожно, е в съответствие с известния профил на безопасност на белимуаб.

В 52-седмично плацебо-контролирано проучване, в което на 53 пациенти (на възраст от 6 до 17 години) със СЛЕ се прилага Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно на 0, 14-и, 28-и ден и след това на всеки 28 дни, на фона на съпътстващи терапии), не са установени нови сигнали, свързани с безопасността, в педиатричната популация на възраст на и над 12 години (n = 43). Данните за безопасност при деца под 12-годишна възраст (n = 10) са ограничени.

Инфекции

Възрастова група от 5 до 11 години: инфекции са съобщени при 8/10 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 3/3 пациенти, на които се прилага плацебо, а сериозни инфекции са съобщени при 1/10 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 2/3 пациенти, на които се прилага плацебо (вж точка 4.4).

Възрастова група от 12 до 17 години: инфекции са съобщени при 22/43 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 25/37 пациенти, на които се прилага плацебо, а сериозни инфекции са съобщени при 3/43 пациенти, на които се прилага Benlysta интравенозно, и при 3/37 пациенти, на които се прилага плацебо. По време на отворената фаза на продължение на проучването има една инфекция с летален изход при един пациент, на който се прилага Benlysta интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит с предозиране на Benlysta. Съобщените нежелани реакции, свързани със случаи на предозиране, са в съответствие с тези, очаквани за белимуаб.

Две дози до 20 mg/kg телесно тегло с интервал 21 дни помежду им са прилагани при хора чрез интравенозна инфузия без повишаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции в сравнение с дози по 1, 4 или 10 mg/kg телесно тегло.

При случайно предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно и според случая да се прилага поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG04

Механизъм на действие

Белимуаб е човешко IgG1 λ моноклонално антитяло, специфично за разтворимия човешки В-лимфоцит-стимулиращ протеин (BLyS, познат още като BAFF и TNFSF13B). Белимуаб блокира свързването на разтворимия BLyS, фактор за преживяемост на В-клетките, със съответните му рецептори на повърхността на тези клетки. Белимуаб не се свързва директно с В-клетките, но свързвайки се с BLyS инхибира преживяемостта на В-клетките, включително и на автореактивните В-клетки, и ограничава диференциацията на В-клетките в имуноглобулин-продуциращи плазматични клетки.

Нивата на BLYS са повишени при пациенти със СЛЕ и други автоимунни заболявания. Съществува връзка между плазмените нива на BLYS и активността на заболяването СЛЕ. Относителната роля на нивата на BLYS в патофизиологията на СЛЕ не е напълно изяснена.

Фармакодинамични ефекти

В клинични изпитвания с интравенозно приложение на Benlysta са наблюдавани промени в биомаркери. При възрастни пациенти със СЛЕ с хипергамглобулинемия е наблюдавано нормализиране на нивата на IgG до 52-ра седмица при съответно 49 % и 20 % от пациентите в групите на лечение с Benlysta и плацебо.

При пациенти със СЛЕ с анти-dsDNA антитела, до 52-ра седмица 16 % от пациентите на лечение с Benlysta стават анти-dsDNA негативни, в сравнение със 7 % от пациентите на плацебо.

При пациенти със СЛЕ с ниски нива на комплемента е наблюдавано нормализиране на C3 и C4 до 52-ра седмица съответно при 38 % и 44 % от пациентите на лечение с Benlysta, и при 17 % и 18 % от пациентите на плацебо.

От антифосфолипидните антитела са измервани само антикардиолипиновите антитела. За антикардиолипин IgA антитялото е наблюдавано понижение с 37 % на 52-ра седмица ($p = 0,0003$), за антикардиолипин IgG антитялото е наблюдавано понижение с 26 % на 52-ра седмица ($p = 0,0324$) и за антикардиолипин IgM антитялото е наблюдавано понижение с 25 % ($p = \text{NS}, 0,46$).

В дългосрочно неконтролирано разширено проучване са проследени настъпващите промени в В-клетките (включително наивни, на паметта и активирани В-клетки, и плазматични клетки) и нивата на IgG при пациенти със СЛЕ по време на лечение с белимумаб, прилаган интравенозно. След лечение в продължение на 7 години и половина (включващо 72-седмичното основно проучване) е наблюдавано значимо и устойчиво понижение на различни подтипове В-клетки, водещо до средно понижение на наивните В-клетки с 87 %, на паметовите В-клетки с 67 %, на активираните В-клетки с 99 %, и 92 % средно понижение на плазматичните клетки след повече от 7 години лечение. След около 7 години се наблюдава средно понижение на нивата на IgG с 28 %, като при 1,6 % от пациентите нивата на IgG са се понижали до под 400 mg/dl. В повечето случаи докладваната честота на нежелани реакции по време на проучването остава постоянна или намалява.

При пациенти с активен лупусен нефрит е установено покачване на серумните нива на IgG след лечение с Benlysta (10 mg/kg телесно тегло интравенозно) или плацебо, което се свързва с намалена протеинурия. В сравнение с плацебо, в групата на Benlysta са установени по-малки покачвания в серумните IgG нива, както се очаква според известния механизъм на действие на белимумаб. На седмица 104, медианата на процентното покачване от изходната стойност на IgG е 17 % за Benlysta и 37 % за плацебо. Наблюдаваното понижение на стойностите на автоантителата, покачването на нивата на комплемента и намаляването на циркулиращите общи В-клетки и В-клетъчни подгрупи е в съответствие с проучванията при СЛЕ.

В едно проучване с интравенозно приложение при педиатрични пациенти със СЛЕ (на възраст от 6 до 17 години) фармакодинамичният отговор съответства на данните при възрастни.

Имуногенност

Чувствителността на тестовете за неутрализиращи антитела и неспецифични антилекарствени антитела (ADA) е ограничена от наличието на активно вещество във взетите проби. Поради това не е известна истинската честота на поява на неутрализиращи антитела и неспецифични антилекарствени антитела в проучваната популация. В двете проучвания фаза III при СЛЕ при възрастни 4 от 563 (0,7 %) пациенти в групата на 10 mg/kg телесно тегло и 27 от 559 (4,8 %)

пациенти в групата на 1 mg/kg телесно тегло са позитивни при изследване за персистиращо наличие на антитела срещу белимумаб. При персистиращо позитивните пациенти в проучванията фаза III при СЛЕ 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) и 1/4 (25 %) пациенти, съответно в групите на плацебо, 1 mg/kg телесно тегло и 10 mg/kg телесно тегло, развиват инфузионни реакции в деня на приложение на дозата. Никоя от тези реакции не е сериозна и всички са леки до умерени по тежест. Малък брой пациенти с ADA съобщават сериозни/тежки нежелани събития. Процентният дял на лицата с инфузионни реакции при персистиращо позитивните лица е сравним с този при ADA-негативните пациенти – 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) и 83/559 (15 %), съответно за групите на плацебо, 1 mg/kg телесно тегло и 10 mg/kg телесно тегло.

В проучването при лупусен нефрит, в което на 224 възрастни пациенти се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно, не са установени анти-белимумаб антитела.

В едно проучване с интравенозно приложение при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години със СЛЕ (n = 53) при нито един от пациентите не са се появили анти-белимумаб антитела.

Клинична ефикасност и безопасност

СЛЕ

Интравенозна инфузия при възрастни

Ефикасността на Benlysta при интравенозно приложение е оценена в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при 1 684 пациенти с клинична диагноза СЛЕ според критериите за класификация на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). Пациентите са с активен СЛЕ, дефиниран като скор ≥ 6 по скалата SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment (Безопасност на естрогените при национално проучване на СЛЕ); SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Индекс на активност на СЛЕ)) и позитивни резултати от изследвания за антинуклеарни антитела (ANA) (ANA титър $\geq 1:80$ и/или позитивни анти-dsDNA [≥ 30 единици/ml]) при скрининга. Пациентите са на стабилен режим на лечение, включващ (като монотерапия или в комбинация) кортикостероиди, антималярийни средства, НСПВС или други имunosупресори. Двете проучвания са със сходен дизайн, с изключение на продължителността на проучването. BLISS-76 продължава 76 седмици, а BLISS-52 52 седмици. В двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е оценена след 52 седмици.

Пациентите с активен лупусен нефрит и пациентите с активен лупус на централната нервна система са изключени от изпитването.

BLISS-76 е проведено главно в Северна Америка и Западна Европа. Съпътстващото лечение за лупус включва кортикостероиди (76 %; $> 7,5$ mg/дневно 46 %), имunosупресори (56 %) и антималярийни средства (63 %).

BLISS-52 е проведено в Южна Америка, Източна Европа, Азия и Австралия. Съпътстващото лечение за лупус включва кортикостероиди (96 %; $> 7,5$ mg/дневно 69 %), имunosупресори (42 %) и антималярийни средства (67 %).

На изходно ниво 52 % от пациентите са с висока активност на заболяването (SELENA SLEDAI скор ≥ 10), 59 % от пациентите са с кожно-лигавично засягане, 60 % са с мускулно-скелетни симптоми, 16 % са с хематологични промени, 11 % са с бъбречно и 9 % са със съдово органично засягане (BILAG A или B на изходно ниво).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна крайна точка (SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ)), която определя отговора като покриване на всеки от посочените по-долу критерии на 52-ра седмица в сравнение с изходното ниво:

- намаление с ≥ 4 точки на SELENA-SLEDAI скор, и
- да няма нов скор за органна локализация тип А по British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (Британска група за оценка на СЛЕ) или 2 нови скор за тип В органна локализация по BILAG, и
- без влошаване (повишаване с $< 0,30$ пункта) по Physician's Global Assessment скор (PGA) (Обща оценка на лекаря)

SLE Responder Index (Индекс на отговор при СЛЕ) измерва подобрението по отношение на активността на СЛЕ без влошаване в никоя органна система или в цялостното състояние на пациента.

Таблица 1. Дял на пациентите с отговор на 52-ра седмица

Отговор	BLISS-76		BLISS-52		Сборни данни от BLISS-76 и BLISS-52	
	Плацебо ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Плацебо ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Плацебо ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Наблюдавана разлика спрямо плацебо		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Съотношение на шансовете (95 % CI) спрямо плацебо		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Компоненти на SLE responder index (Индекс на отговор при СЛЕ)						
Процент пациенти с понижение на SELENA-SLEDAI скор ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Процент пациенти без влошаване според индекса по BILAG	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Процент пациенти без влошаване според PGA	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

¹ Всички пациенти получават стандартна терапия

При анализ на сборни данни от двете проучвания, процентът пациенти на $> 7,5$ mg/дневно преднизон (или негов еквивалент) в началото на проучването, при които средната доза на кортикостероида е намалена с най-малко 25 % до дозов еквивалент на преднизона $\leq 7,5$ mg дневно през седмиците от 40 до 52, е 17,9 % в групата на лечение с Benlysta и 12,3 % в групата на плацебо (p = 0,0451).

Обостренията на СЛЕ са дефинирани по модифицирания SELENA SLEDAI SLE Flare индекс. Средното време до поява на първо обостряне е отложено в сборната група с приложение на Benlysta, в сравнение с групата на плацебо (110 спрямо 84 дни, коефициент на риск = 0,84, $p = 0,012$). Тежки обострения са наблюдавани при 15,6 % от групата на Benlysta, в сравнение с 23,7 % от групата на плацебо за 52-седмичния период на наблюдение (наблюдавана разлика в лечението = -8,1 %; коефициент на риск = 0,64, $p = 0,0011$).

Benlysta показва подобрене по отношение на умората, в сравнение с плацебо, измерено по FACIT-Fatigue скалата в сборния анализ. Средната промяна в скората на 52-ра седмица от изходните стойности е значително по-голяма с Benlysta, в сравнение с плацебо (4,70 спрямо 2,46, $p = 0,0006$).

Унивариабилен и мултивариабилен анализ на първичната крайна точка при предварително определени подгрупи показва, че най-голяма полза е наблюдавана при пациентите с по-висока активност на заболяването, включително пациенти със SELENA SLEDAI скор ≥ 10 или пациенти, които се нуждаят от стероиди за контрол на заболяването, или пациенти с ниски нива на комплемента.

Post hoc анализ показва подгрупи с високо ниво на отговор, като например пациентите с ниски нива на комплемента и позитивни за анти-dsDNA антитела в началото на проучването, вижте Таблица 2 с резултати от този пример за група с по-висока активност на заболяването. От тези пациенти, 64,5 % са с изходен SELENA SLEDAI скор ≥ 10 .

Таблица 2. Пациенти с ниски нива на комплемента и позитивни изходни анти-dsDNA антитела

Подгрупа	Анти-dsDNA антитела позитивни И ниски нива на комплемента	
	Плацебо (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
Сборни данни от BLISS-76 и BLISS-52		
Дял на пациентите с отговор по SRI на 52-ра седмица (%)	31,7	51,5 ($p < 0,0001$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		19,8
Дял на пациентите с отговор по SRI (като се изключат промените на комплемента и анти-dsDNA антитела) на 52-ра седмица (%)	28,9	46,2 ($p < 0,0001$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		17,3
Тежки обострения за период от 52 седмици		
Пациенти с тежко обостряне (%)	29,6	19,0
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		10,6
Време до тежко обостряне [коефициент на риск (95 % CI)]		0,61 (0,44; 0,85) ($p = 0,0038$)
Намаление на преднизон $\geq 25\%$ от изходните стойности до $\leq 7,5$ mg/дневно в периода от 40-та до 52-ра седмица ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 ($p = 0,0964$)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		6,3

Подобрение на FACIT-fatigue скор на 52-ра седмица спрямо изходните стойности (средно)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (средна разлика)		2,21
Само проучване BLISS-76	Плацебо (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
Дял на пациентите с отговор по SRI на 76-та седмица (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Наблюдавана разлика в лечението спрямо плацебо (%)		12,1

¹ При пациенти с изходна доза на преднизон > 7,5 mg/дневно

Ефикасността и безопасността на Benlysta в комбинация с един цикъл ритуксимаб са проучени в рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 104-седмично проучване фаза III, включващо 292 пациенти (BLISS-BELIEVE). Първичната крайна точка е делът на лицата със степен на овладяване на заболяването, определена като SLEDAI-2K скор ≤ 2 , постигната без имуносупресори и с кортикостероиди в доза, еквивалентна на преднизон ≤ 5 mg/ден на 52-ра седмица. Това е постигнато при 19,4 % (n = 28/144) от пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с ритуксимаб, и при 16,7 % (n = 12/72) от пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с плацебо (съотношение на шансовете 1,27; 95 % CI: 0,60; 2,71; p = 0,5342). Повисока честота на нежелани събития (91,7 % спрямо 87,5 %), сериозни нежелани събития (22,2 % спрямо 13,9 %) и сериозни инфекции (9,0 % спрямо 2,8 %) са наблюдавани при пациентите, лекувани с Benlysta в комбинация с ритуксимаб, в сравнение с Benlysta в комбинация с плацебо.

Лупусен нефрит

В интравенозните СЛЕ проучвания, описани по-горе, пациентите с тежък активен лупусен нефрит са изключени. Единадесет процента от пациентите, обаче, са имали обсег на включване на бъбречните органи на изходно ниво (въз основа на BILAG или В оценка). Проведено е следното проучване при активен лупусен нефрит.

Ефикасността и безопасността на Benlysta 10 mg/kg телесно тегло, приложен интравенозно в продължение на 1 час в дни 0, 14, 28 и след това на всеки 28 дни, са оценени в едно 104-седмично рандомизирано (1:1), двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III (BEL114054) при 448 пациенти с активен лупусен нефрит. Пациентите са били с клинична диагноза СЛЕ съгласно критериите за класификация на ACR, лупусен нефрит Клас III, IV, и/или V, доказан с биопсия, и активно бъбречно заболяване при скрининга, налагащо стандартна терапия. Стандартната терапия включва кортикостероиди, от 0 до 3 интравенозни прилагания на метилпреднизолон (500 до 1 000 mg на прилагане), последвани от 0,5 до 1 mg/kg/ден преднизон перорално с обща дневна доза ≤ 60 mg/ден и постепенно намаляване до ≤ 10 mg/ден до 24-та седмица, с:

- микофенолат мофетил 1 до 3 g/ден перорално или микофенолат натрий 720 до 2 160 mg/ден перорално за индукция и като поддържаща терапия, или
- циклофосфамид 500 mg интравенозно на всеки 2 седмици за 6 инфузии за индукция последвани от азатиоприн перорално при таргетна доза 2 mg/kg/ден като поддържаща доза.

Това проучване е проведено в Азия, Северна Америка, Южна Америка и Европа. Медианата на възрастта на пациентите е 31 години (диапазон: 18 до 77 години); болшинството (88 %) са жени.

Първичната крайна точка за ефикасност е Първичен отговор за ефикасност от страна на бъбреците (Primary Efficacy Renal Response (PERR)) на 104-та седмица, дефиниран като отговор на 100-та седмица, потвърден с повторно измерване на следните параметри на 104-та седмица:

съотношение протеин в урината:креатинин (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) и изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² или липса на спад на eGFR > 20 % в сравнение със стойността преди обострянето.

Основните вторични крайни точки включват:

- Пълен отговор от страна на бъбреците (Complete Renal Response (CRR)), определен като отговор на 100-та седмица, потвърден с повторно измерване на следните параметри на 104-та седмица: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) и eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² или липса на спад на eGFR > 10 % в сравнение със стойността преди обострянето.
- PERR на 52-ра седмица.
- Време до събитие, свързано с бъбреците или смърт (събитие, свързано с бъбреците, се дефинира като първа проява на терминален стадий на бъбречна болест, удвояване на стойността на серумния креатинин, влошаване на състоянието на бъбреците [определя се като повишена протеинурия и/или увредена бъбречна функция], или получаване на забранена от протокола терапия, свързана с бъбречното заболяване).

По отношение на крайните точки PERR и CRR, за да се считат пациентите за респондери, кортикостероидното лечение е трябвало да се намали до ≤ 10 mg/ден след 24-та седмица. По отношение на тези крайни точки за нереспондери се считат пациентите, които рано са преустановили лечението, получили са забранена от протокола терапия или са се оттеглили рано от проучването.

Частта от пациентите, достигнали PERR на 104-та седмица е значително по-голяма при пациентите, приемащи Benlysta в сравнение с плацебо. Основните вторични крайни точки за ефикасност също показват значително подобрение с Benlysta в сравнение с плацебо (Таблица 3).

Таблица 3. Резултати за ефикасност при възрастни пациенти с лупусен нефрит

Крайна точка за ефикасност	Плацебо (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Наблюдавана разлика спрямо плацебо	Съотношение на шансовете/ коэффициент на риск спрямо плацебо (95 % CI)	Р- стойност
PERR на 104-та седмица¹ Респондери	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
Компоненти на PERR					
Съотношение уринен протеин:креатинин ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² или липса на спад в eGFR от > 20 % в сравнение със стойността преди обострянето	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Неуспех, несвързан с лечението ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR на 104-та седмица¹ Респондери	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
Компоненти на CRR					
Съотношение протеин в урината:креатинин < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ² или липса на спад в eGFR в сравнение със стойността преди обострянето от > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Неуспех, несвързан с лечението ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR на 52-ра седмица¹ Респондери	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Време до събитие, свързано с бъбреците или смърт¹ Процент пациенти със събитие ²	28,3 %	15,7 %	-		
Време до събитие [Коефициент на риск, HR (95 % CI)]			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ PERR на 104-та седмица е първичният анализ за ефикасност; CRR на 104-та седмица, PERR на 52-ра седмица и времето до събитие, свързано с бъбреците или смърт са включени в предварително определената схема на тестване.

² Когато смъртните случаи са изключени от анализа (1 за Benlysta; 2 за плацебо), процентът на

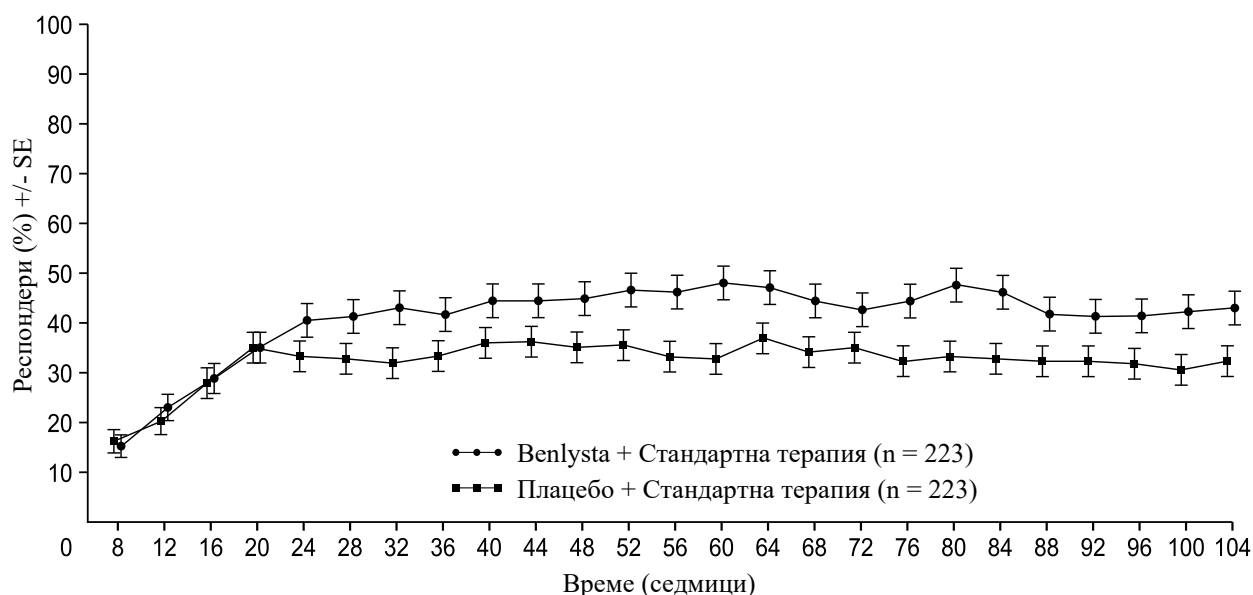
пациентите с бъбречно свързано събитие е 15,2 % за Benlysta сравнен с 27,4 % за плацебо (HR = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).

³ Неуспех на терапията: Пациенти, които приемат забранено от протокола лекарство.

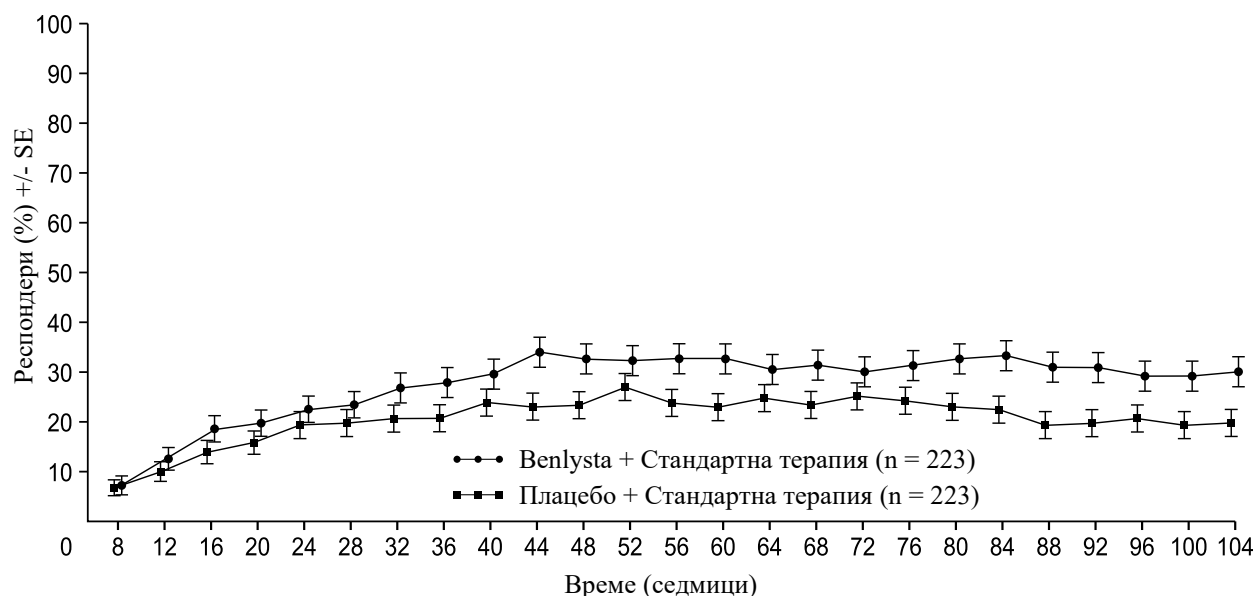
Числено по-голям процент от пациентите, приемащи Benlysta, са достигнали PERR в началото на 24-та седмица в сравнение с плацебо и тази разлика в лечението се поддържа до 104-та седмица. В началото на 12-та седмица, числено по-голям процент от пациентите, приемащи Benlysta, са достигнали CRR в сравнение с плацебо и тази разлика в лечението се поддържа до 104-та седмица. (Фигура 1).

Фигура 1. Дял на пациентите с отговор при възрастни с лупусен нефрит по визита

Първичен отговор за ефикасност от страна на бъбреците (PERR)

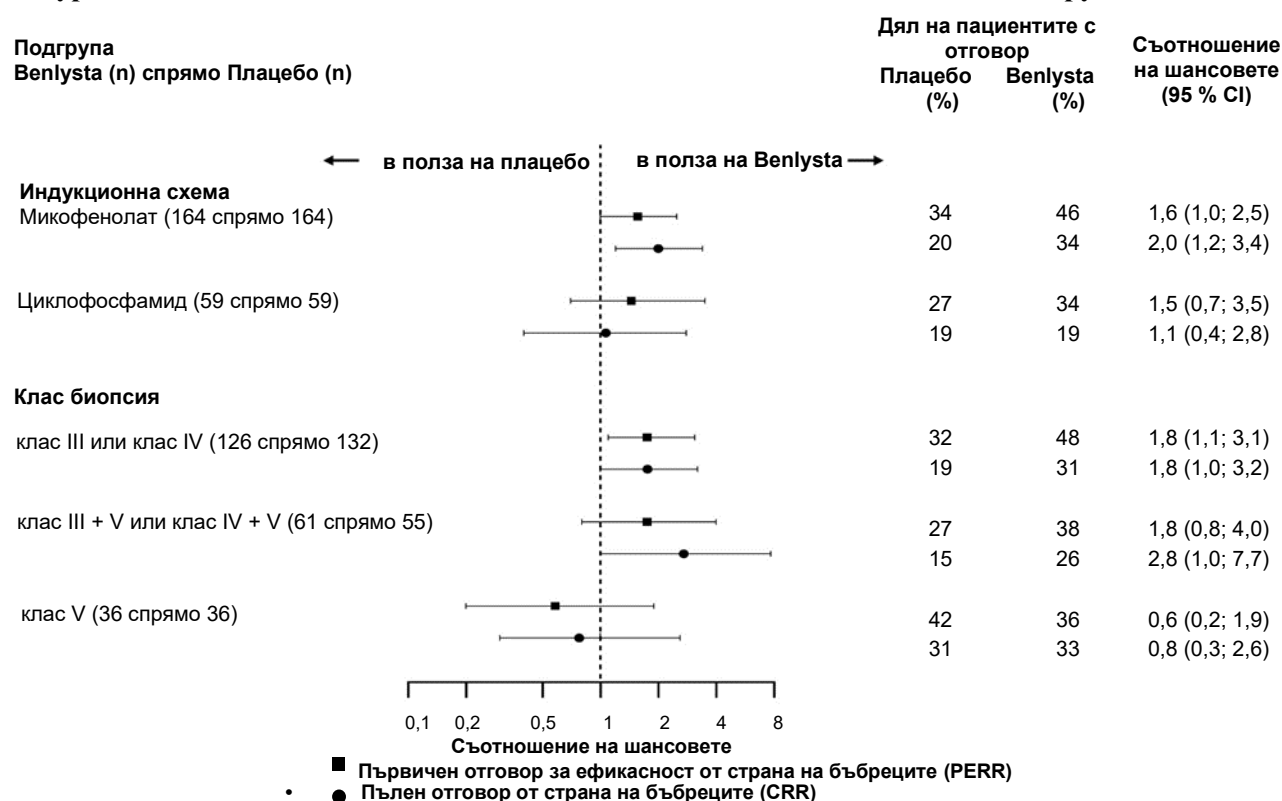


Пълен отговор от страна на бъбреците (CRR)



В подгрупови описателни анализи са проучвани ключовите крайни точки за ефикасност (PERR и CRR) по индукционен режим (микофенолат или циклофосфамид) и клас от биопсията (Клас III или IV, Клас III + V или Клас IV + V, или Клас V) (Фигура 2).

Фигура 2. Съотношение на шансовете от PERR и CRR на 104-та седмица в подгрупите



Възраст и раса

Възраст

Не са установени разлики в ефикасността или безопасността при пациентите ≥ 65 години със СЛЕ, на които Benlysta е прилагана интравенозно или подкожно, в сравнение с общата популация в плацебо-контролираните проучвания. Броят на пациентите на възраст ≥ 65 години, обаче, (62 пациенти за ефикасността и 219 за безопасността) не е достатъчен, за да се определи дали отговорът при тях се различава в сравнение с по-младите пациенти.

Чернокожи пациенти

Benlysta е приложен интравенозно при чернокожи пациенти със СЛЕ в рандомизирано (2:1), двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично изпитване фаза III/IV (EMBRACE). Ефикасността е оценена при 448 пациенти. Процентът на чернокожите пациенти, постигнали SRI-S2K отговор, е по-голям при пациентите, приемащи Benlysta, но разликата не е статистически значима в сравнение с плацебо. В съответствие с резултатите от други изпитвания обаче, при чернокожите пациенти с висока активност на заболяването (нисък комплемент и положителни анти-dsDNA на изходно ниво, $n = 141$) SRI-S2K отговорът е 45,1 % при Benlysta 10 mg/kg телесно тегло в сравнение с 24,0 % при плацебо (съотношение на шансовете 3,00; 95 % CI: 1,35; 6,68).

Педиатрична популация

СЛЕ

Безопасността и ефикасността на Benlysta са оценени в едно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано 52-седмично проучване (PLUTO) при 93 педиатрични пациенти с

клинична диагноза СЛЕ съгласно класификационните критерии на ACR. Към момента на скрининга пациентите са с активен СЛЕ, дефиниран като SELENA-SLEDAI скор ≥ 6 и положителни резултати от изследването за автоантитела, както е описано при изпитванията при възрастни. Пациентите са били на установена схема за лечение на СЛЕ (стандартно лечение) и критериите за включване са подобни на тези при проучванията при възрастни. Пациенти с тежък активен лупусен нефрит, тежък активен лупус на ЦНС, първичен имунодефицит, дефицит на IgA или остра или хронична инфекции, изискващи лечение, не са включени в проучването. Проучването е проведено в САЩ, Южна Америка, Европа и Азия. Медианата на възрастта на пациентите е 15 години (диапазон от 6 до 17 години). Във възрастовата група от 5 до 11 години ($n = 13$) SELENA-SLEDAI скорът е в диапазон от 4 до 13, а в групата на възраст от 12 до 17 години ($n = 79$) SELENA-SLEDAI скорът е в диапазон от 4 до 20. Повечето пациенти (94,6%) са от женски пол. Проучването няма мощност за провеждане на статистически сравнения и всички данни са описателни.

Първичната крайна точка за ефикасност е индекс на отговор при СЛЕ (SLE Responder Index (SRI)) на 52-ра седмица, както е описано в изпитванията с интравенозно приложение при възрастни. Делът на педиатричните пациенти, при които се постига отговор по SRI, е по-голям при пациентите, на които се прилага Benlysta, в сравнение с тези на плацебо. Отговорът по отношение на индивидуалните компоненти на крайната точка съответства на този по SRI (Таблица 4).

Таблица 4. Дял на педиатричните пациенти с отговор на 52-ра седмица

Отговор ¹	Плацебо ($n = 40$)	Benlysta 10 mg/kg ($n = 53$)
Индекс на отговор при СЛЕ (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,49 (0,64; 3,46)
Компоненти на индекс на отговор при СЛЕ		
Процент пациенти с понижение на SELENA-SLEDAI скор ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,62 (0,69; 3,78)
Процент пациенти без влошаване според индекса по BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,96 (0,77; 4,97)
Процент пациенти без влошаване според PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		1,70 (0,66; 4,39)

¹ От анализите са изключени участниците, за които липсват данни от оценка на изходно ниво за някой от компонентите (1 в групата на плацебо)

При пациентите, при които е настъпило тежко обостряне по време на проучването, медианата на времето от включването им в проучването до първото тежко обостряне е 150 дена в групата на Benlysta и 113 дена в групата на плацебо. Тежки обостряния в периода на 52-седмичното наблюдение са наблюдавани при 17,0% в групата на Benlysta и при 35,0% в групата на плацебо (наблюдавана разлика между лечението = 18,0%; коефициент на риск = 0,36, 95% CI: 0,15; 0,86). Това е в съответствие с находките от клиничните изпитвания при възрастни с интравенозно приложение.

При прилагане на критериите за оценка на отговора при ювенилен СЛЕ на Международната организация за педиатрични ревматологични изпитвания/Американския колеж по ревматология (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology

(PRINTO/ACR)) е установено подобрене при по-голям процент от педиатричните пациенти, на които се прилага Benlysta, в сравнение с тези на плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Дял на пациентите с отговор според критериите на PRINTO/ACR на 52-ра седмица

	Дял пациенти с поне 50% подобрене в които и да е 2 от 5-те компонента ¹ , като в не повече от един от останалите компоненти има влошаване с повече от 30%		Дял пациенти с поне 30% подобрене в които и да е 3 от 5-те компонента ¹ , като в не повече от един от останалите компоненти има влошаване с повече от 30%	
	Плацебо n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Плацебо n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Отговор, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Наблюдавана разлика спрямо плацебо		25,38		25,33
Съотношение на шансовете (95% CI) спрямо плацебо		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Петте компонента на PRINTO/ACR представляват процентната промяна на 52-ра седмица в: Общата оценка от родителя (Parent's Global Assessment, Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI скор, 24-часовата протеинурия и скор по раздела за физическото функциониране по Педиатричния въпросник за качеството на живот – генерична базова скала (Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale, PedsQL GC).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри при интравенозно приложение, посочени по-долу, се основават на оценка на популационните параметри за 563 пациенти със СЛЕ, на които Benlysta е прилаган в доза 10 mg/kg телесно тегло в двете проучвания фаза III.

Абсорбция

Benlysta се прилага чрез интравенозна инфузия. Максимални серумни концентрации на белимуаб като цяло са наблюдавани по време на или малко след края на инфузията. Максималната серумна концентрация е 313 µg/ml (в граници: 173-573 µg/ml) въз основа на симулиране на профила концентрация/време чрез типичните стойности за параметъра от популационния фармакокинетичен модел.

Разпределение

Белимуаб се разпределя в тъканите с обем на разпределение в стационарно състояние (Vss) приблизително 5 литра.

Биотрансформация

Белимуаб е протеин, за който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез широко разпространените протеолитични ензими. Не са провеждани класически проучвания за биотрансформация.

Елиминиране

Серумните концентрации на белимумаб намаляват по биекспоненциален начин, с полуживот на разпределение 1,75 дни и терминален полуживот 19,4 дни. Системният клирънс е 215 ml дневно (граница: 69-622 ml дневно).

Проучване за лупусен нефрит

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ при 224 възрастни пациенти с лупусен нефрит, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно (в дни 0, 14, 28 и след това на всеки 28 дни до 104 седмици). Поради активността на бъбречното заболяване клирънсът на белимумаб при пациентите с лупусен нефрит първоначално е по-голям от наблюдавания в проучванията при СЛЕ; обаче след 24 седмици терапия и през останалото време до края на проучването клирънсът и експозицията на белимумаб са сходни с наблюдаваните при възрастни пациенти със СЛЕ, на които се прилага Benlysta 10 mg/kg телесно тегло интравенозно.

Специални популации пациенти

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри се основават на оценките на индивидуалните параметри от един популационен фармакокинетичен анализ при 53 пациенти от едно проучване при педиатрични пациенти със СЛЕ. След интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло на 0, 14-и и 28-и ден и след това на 4-седмични интервали, експозициите на белимумаб са подобни между педиатричните и възрастните участници със СЛЕ. В стационарно състояние средните геометрични стойности за C_{max} , C_{min} , и AUC са 305 $\mu\text{g/ml}$, 42 $\mu\text{g/ml}$, и 2 569 ден• $\mu\text{g/ml}$ във възрастовата група от 5 до 11 години, и 317 $\mu\text{g/ml}$, 52 $\mu\text{g/ml}$, и 3 126 ден• $\mu\text{g/ml}$ във възрастовата група от 12 до 17 години ($n = 43$).

Старческа възраст: Benlysta е проучена при малък брой пациенти в старческа възраст. В цялата популация от проучването със СЛЕ и интравенозно лечение възрастта не повлиява експозицията на белимумаб в популационния фармакокинетичен анализ. Все пак, поради малкия брой пациенти ≥ 65 години, ефект на възрастта не може да се изключи окончателно.

Бъбречно увреждане: Не са провеждани конкретни проучвания за оценка на ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на белимумаб. По време на клиничното разработване Benlysta е проучвана при пациенти със СЛЕ и бъбречно увреждане (261 пациенти с умерено бъбречно увреждане, креатининов клирънс ≥ 30 и < 60 ml/min; 14 пациенти с тежко бъбречно увреждане, креатининов клирънс ≥ 15 и < 30 ml/min). Намалението на системния клирънс, оценено чрез популационно фармакокинетично моделиране за пациенти със средните стойности за съответната категория на бъбречно увреждане спрямо пациентите с медианен креатининов клирънс във фармакокинетичната популация (79,9 ml/min), е 1,4 % за леко (75 ml/min), 11,7 % за умерено (45 ml/min) и 24,0 % за тежко (22,5 ml/min) бъбречно увреждане. Въпреки че протеинурията (≥ 2 g/дневно) повишава клирънса на белимумаб, а намаляването на креатининовия клирънс понижава клирънса на белимумаб, тези ефекти са в очакваните граници на вариабилност. Поради това не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Не са провеждани конкретни проучвания за оценка на ефектите на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на белимумаб. IgG1 молекули като белимумаб се катаболизират от широко разпространени протеолитични ензими, които не са ограничени само в чернодробната тъкан и е малко вероятно промени в чернодробната функция да имат някакъв ефект върху елиминирането на белимумаб.

Телесно тегло/Индекс на телесната маса (ИТМ)

Нормализирано според теглото дозиране на белимумаб води до намаляване на експозицията за пациенти с поднормено тегло (ИТМ $< 18,5$) и до повишаване на експозицията при пациенти със

затлъстяване (ИТМ ≥ 30). Промените в експозицията в зависимост от ИТМ не водят до съответстващи промени в ефикасността. Повишената експозиция при пациенти със затлъстяване, на които се прилага белимумаб 10 mg/kg телесно тегло, не води до общо повишение на процента на нежеланите събития или на сериозните нежелани събития в сравнение с пациентите със затлъстяване, на които се прилага плацебо. Все пак, при пациенти със затлъстяване е наблюдавана по-висока честота на гадене, повръщане и диария. Никоя от тези стомашно-чревни нежелани реакции при пациенти със затлъстяване не е била сериозна. Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти с поднормено тегло или със затлъстяване.

Преминаване от интравенозно към подкожно приложение

СЛЕ

При пациенти със СЛЕ, които преминават от интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици към схема на подкожно приложение на 200 mg, с 1- до 4-седмичен интервал между интравенозната и подкожната доза при прехода, серумните концентрации на белимумаб преди приложение на първата подкожна доза са близки до преддозовите концентрации след окончателно достигане на стационарно състояние при подкожното приложение (вж. точка 4.2). Въз основа на симулации с популационни фармакокинетични параметри средните концентрации на белимумаб в стационарно състояние при подкожно приложение на 200 mg всяка седмица (при възрастни пациенти и при педиатрични пациенти с тегло ≥ 50 kg на възраст от 5 до под 18 години), на всеки 10 дена (при педиатрични пациенти с тегло 30 до < 50 kg на възраст от 5 до под 18 години) или на всеки 2 седмици (при педиатрични пациенти с тегло от 15 до < 30 kg на възраст от 5 до под 18 години) са подобни на тези при интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици.

Лупусен нефрит

Въз основа на популационни фармакокинетични симулации се прогнозира 1 до 2 седмици след прилагането на първите 2 интравенозни дози пациентите с лупусен нефрит, преминаващи от 10 mg/kg телесно тегло интравенозно на 200 mg подкожно седмично, да имат средни серумни концентрации на белимумаб, подобни на тези при пациентите, при които се прилага доза 10 mg/kg телесно тегло интравенозно на всеки 4 седмици (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност.

Интравенозно или подкожно приложение при маймуни води до очаквано понижаване на броя на В-клетките в периферната кръв и в лимфоидната тъкан без свързана с това токсичност.

Проучвания за репродуктивна токсичност са провеждани при бременни дългопашати макаци, на които е прилаган белимумаб 150 mg/kg телесно тегло чрез интравенозна инфузия (приблизително 9 пъти очакваната максимална клинична експозиция при хора) на всеки 2 седмици за период до 21 седмици. В тези проучвания лечението с белимумаб не е свързано с преки или непреки вредни ефекти по отношение на токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност.

Свързаните с лечението реакции са ограничени до очакваното обратимо намаление на В-клетките при майките и новородените, както и обратимо понижаване на IgM при новородените маймуни. Броят на В-клетките се възстановява след спиране на лечението с белимумаб до края на първата година след раждането за възрастните маймуни и до края на третия месец за новородените маймуни. Нивата на IgM при малките, изложени на белимумаб *in utero*, се възстановяват до навършване на 6-месечна възраст.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски маймуни са оценени в 6-месечни токсикологични проучвания при многократно прилагане на белимумаб в дози до 50 mg/kg телесно тегло включително. Не са наблюдавани свързани с лечението промени на мъжките и

женските репродуктивни органи на полово зрели животни. Неофициална оценка на менструалния цикъл при женските животни не показва промени, свързани с белимумаб.

Тъй като белимумаб е моноклонално антитяло, не са провеждани проучвания за генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност или проучвания за ефект върху фертилитета (при мъжки или женски животни).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат (Е 330)

Натриев цитрат (Е 331)

Захароза

Полисорбат 80 (Е 433)

6.2 Несъвместимости

Benlysta не е съвместим с 5 % глюкоза.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

5 години

Приготвен разтвор

След разтваряне с вода за инжекции, ако не се използва веднага, приготвеният разтвор трябва да се предпазва от директна слънчева светлина и да се съхранява в хладилник при 2 °С до 8 °С.

Приготвен и разреден разтвор за инфузия

Разтвор на Benlysta, разреден в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат, може да се съхранява при 2 °С до 8 °С или на стайна температура (15 °С до 25 °С).

Общото време от разтварянето на Benlysta до завършване на инфузията трябва да не надвишава 8 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °С до 8 °С).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакони от стъкло тип 1 (5 ml), запечатани със силиконизирана хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащи 120 mg прах.

Опаковка: 1 флакон

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакони от стъкло тип 1 (20 ml), запечатани със силиконизирана хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащи 400 mg прах.

Опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на 120 mg разтвор за инфузия

Разтваряне

Разтварянето и разреждането трябва да се провеждат при асептични условия.

Флаконът трябва да се остави на стайна температура (15 °C до 25 °C) за 10-15 минути, за да се затопли.

Препоръчва се използване на игла 21 G – 25 G при пробиване на запушалката на флакона за разтваряне и разреждане.

Флаконът за еднократна употреба от 120 mg белимумаб се разтваря с 1,5 ml вода за инжекции, за да се получи крайна концентрация 80 mg/ml белимумаб.

Струята вода за инжекции трябва да се насочи към стената на флакона, за да се ограничи до минимум образуването на пяна. Внимателно въртете флакона 60 секунди. Оставете флакона на стайна температура (15 °C до 25 °C) по време на разтварянето, внимателно въртейки флакона по 60 секунди на всеки 5 минути до разтваряне на праха. Не разклащайте. Разтварянето обикновено е пълно 10 до 15 минути след добавяне на водата, но може да отнеме и до 30 минути.

Пазете приготвения разтвор от слънчева светлина.

Ако за разтваряне на Benlysta се използва механичен уред за разтваряне, не трябва да се надвишават 500 оборота в минута и флаконът не трябва да се върти повече от 30 минути.

След като разтварянето е напълно приключило, разтворът трябва да е опалесциращ и безцветен до бледожълт, без видими частици. Наличието на малки въздушни мехурчета обаче е очаквано и приемливо.

След разтваряне от всеки флакон може да се изтегли разтвор с обем 1,5 ml (отговарящ на 120 mg белимумаб).

Разреждане

Разтвореният лекарствен продукт се разрежда до обем 250 ml с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат. При пациенти с телесно тегло по-малко от или равно на 40 kg, може да се обмисли употребата на инфузионни сакове с обем 100 ml от тези разреждатели, при условие, че получената концентрация на белимумаб в инфузионния сак не надвишава 4 mg/ml.

Интравенозни разтвори на 5 % глюкоза са несъвместими с Benlysta и не трябва да се използват.

От инфузионен сак или бутилка с 250 ml (или 100 ml) инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат изтеглете и изхвърлете обем, равен на обема приготвен разтвор на Benlysta, необходим за дозата на пациента. След това прибавете необходимия обем разтвор Benlysta в инфузионния сак или бутилка.

Внимателно обърнете сака или бутилката, за да смесите разтвора. Неизползваният разтвор от флакона трябва да се изхвърли.

Преди приложение проверете визуално разтвора на Benlysta за наличие на видими частици и промени в цвета. В случай че се наблюдават такива, изхвърлете разтвора.

Общото време от разтваряне на Benlysta до завършване на инфузията трябва да не надвишава 8 часа.

Приготвяне на 400 mg разтвор за инфузия

Разтваряне

Разтварянето и разреждането трябва да се провеждат при асептични условия.

Флаконът трябва да се остави на стайна температура (15 °C до 25 °C) за 10 до 15 минути, за да се затопли.

Препоръчва се използване на игла 21 G – 25 G при пробиване на запушалката на флакона за разтваряне и разреждане.

Флаконът за еднократна употреба от 400 mg белимумаб се разтваря с 4,8 ml вода за инжекции, за да се получи крайна концентрация 80 mg/ml белимумаб.

Струята вода за инжекции трябва да се насочи към стената на флакона, за да се ограничи до минимум образуването на пяна. Внимателно въртете флакона 60 секунди. Оставете флакона на стайна температура (15 °C до 25 °C) по време на разтварянето, внимателно въртейки флакона по 60 секунди на всеки 5 минути до разтваряне на праха. Не разклащайте. Разтварянето обикновено е пълно 10 до 15 минути след добавяне на водата, но може да отнеме и до 30 минути.

Пазете приготвения разтвор от слънчева светлина.

Ако за разтваряне на Benlysta се използва механичен уред за разтваряне, не трябва да се надвишават 500 оборота в минута и флаконът не трябва да се върти повече от 30 минути.

След като разтварянето е напълно приключило, разтворът трябва да е опалесциращ и безцветен до бледожълт, без видими частици. Наличието на малки въздушни мехурчета обаче е очаквано и приемливо.

След разтваряне от всеки флакон може да се изтегли разтвор с обем 5 ml (отговарящ на 400 mg белимумаб).

Разреждане

Разтвореният лекарствен продукт се разрежда до обем 250 ml с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат.

Интравенозни разтвори на 5 % глюкоза са несъвместими с Benlysta и не трябва да се използват.

От инфузионен сак или бутилка с 250 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат изтеглете и изхвърлете обем,

равен на обема приготвен разтвор на Benlysta, необходим за дозата на пациента. След това прибавете необходимия обем разтвор Benlysta в инфузионния сак или бутилка. Внимателно обърнете сака или бутилката, за да смесите разтвора. Неизползваният разтвор от флакона трябва да се изхвърли.

Преди приложение проверете визуално разтвора на Benlysta за наличие на видими частици и промени в цвета. В случай че се наблюдават такива, изхвърлете разтвора.

Общото време от разтваряне на Benlysta до завършване на инфузията трябва да не надвишава 8 часа.

Начин на приложение

Benlysta се прилага чрез инфузия за период от 1 час.

Benlysta не трябва да се прилага чрез инфузия едновременно през един и същ венозен достъп с други средства. Не са провеждани физични и химични проучвания за оценка на едновременно приложение на Benlysta с други средства.

Не са наблюдавани несъвместимости между Benlysta и инфузионните сакове от поливинилхлорид и полиолефин.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2011 г.
Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Small Scale Manufacturing (SSM) Facility
9910 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
САЩ

ИЛИ

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

ИЛИ

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА(И) ПИСАЛКА(И)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

белимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

1 предварително напълнена писалка

4 предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение.

За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/700/003 1 предварително напълнена писалка

EU/1/11/700/004 4 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

benlysta писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ – Груповая упаковка, съдържаща 12 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4 предварително напълнени писалки) с blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

белимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Груповая упаковка: 12 предварително напълнени писалки (3 картонени опаковки по 4 предварително напълнени писалки).

Да не се продават по отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение.

За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/700/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

benlysta писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА - Групова опаковка, съдържаща 12 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4 предварително напълнени писалки) без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

белимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

4 предварително напълнени писалки. Част от груповата опаковка.
Да не се продават по отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

benlysta писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Benlysta 200 mg инжекция

belimumab

s.c.

Подкожно

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА(И) СПРИНЦОВКА(И)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
белимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗА ОТВАРЯНЕ НАТИСНЕТЕ ТУК

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/700/006 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/11/700/007 4 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

benlysta спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Benlysta 200 mg

belimumab

s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

белимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 120 mg белимуаб (80 mg/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лимонена киселина монохидрат (E 330), натриев цитрат (E 331), захароза, полисорбат 80 (E 433)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение.

За еднократно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/700/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

белимуаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

120 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
белимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 400 mg белимуаб (80 mg/ml след разтваряне)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лимонена киселина монохидрат (Е 330), натриев цитрат (Е 331), захароза, полисорбат 80 (Е 433)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.
За еднократно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/700/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

белимумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

400 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка белимумаб (belimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Benlysta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Benlysta
3. Как да използвате Benlysta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Benlysta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Стъпка по стъпка указания за употреба на предварително напълнената писалка

1. Какво представлява Benlysta и за какво се използва:

Benlysta под формата на подкожна инжекция е лекарство, което се използва за лечение на лупус (системен лупус еритематодес, СЛЕ) при възрастни (на възраст 18 и повече години) и деца (на възраст от 5 до под 18 години, с тегло поне 15 kg), при които заболяването е силно активно въпреки приложението на стандартна терапия. Benlysta в комбинация с други лекарства се използва и за лечение на възрастни (на 18 и повече години) с активен лупусен нефрит (свързано с лупус възпаление на бъбреците).

Лупусът е заболяване, при което имунната система (системата, която се бори с инфекции) атакува Вашите собствени клетки и тъкани, и така причинява възпаление и увреда на органите. Може да засегне почти всеки орган в тялото и се смята, че за развитието му имат участие вид бели кръвни клетки, наречени *В-клетки*.

Benlysta съдържа **белимумаб** (*моноклонално антитяло*). Белимумаб намалява броя на В-клетките в кръвта Ви, като блокира действието на BLyS, белтък който кара В-клетките да живеят по-дълго и е с повишени нива при хора с лупус.

Benlysta ще Ви бъде прилаган заедно с обичайното Ви лечение за лупус.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Benlysta

Не използвайте Benlysta

- ако сте **алергични** към белимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

➔ **Посъветвайте се с Вашия лекар, ако това може да се отнася до Вас.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Benlysta:

- ако имате **инфекция** в момента или такава, която продължава от дълго време, или ако често получавате инфекции. Вашият лекар ще реши дали може да Ви се прилага Benlysta
- ако планирате да се **ваксинирате** или сте се ваксинирали през последните 30 дни. Някои ваксини не трябва да се прилагат преди или по време на лечение с Benlysta
- ако лупусът Ви засяга **нервната система**
- ако сте **ХИВ положителен** или имате **ниски** нива на **имуноглобулини**
- ако имате или сте имали **хепатит В или С**
- ако Ви е правена **органна трансплантация, трансплантация на костен мозък или трансплантация на стволови клетки**
- ако сте имали **раково заболяване**
- ако някога сте получавали **тежък кожен обрив** или **белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата** след употребата на Benlysta.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някое от посочените по-горе се отнася до Вас.**

Депресия и самоубийство

По време на лечението с Benlysta са съобщавани депресия, мисли и опити за самоубийство, включително самоубийство. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали такива състояния. Ако почувствате появата на нови или влошаващи се симптоми по което и да е време:

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете до болница.**

Ако се почувствате депресиран или имате мисли за самонараняване или самоубийство, може да бъде полезно, ако кажете на Ваш роднина или близък приятел, и ги помолите да прочетат тази листовка. Можете да ги помолите да Ви кажат, ако забележат обезпокоителни промени във Вашето настроение или поведение.

Тежки кожни реакции

Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза.

➔ **Спрете употребата на Benlysta и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, описани в точка 4.**

Наблюдавайте за важни симптоми

Хората, приемащи лекарства, които повлияват имунната система, може да са с повишен риск от инфекции, включително рядка, но сериозна мозъчна инфекция, наречена *прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия* (ПМЛ).

➔ **Прочетете информацията „Повишен риск от мозъчна инфекция“ в точка 4 на тази листовка.**

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вие и Вашият медицински специалист трябва да запишете партидния номер на Benlysta. Препоръчително е да си напишете бележка с тази информация, в случай че Ви попитат в бъдеще за това.

Деца и юноши

Benlysta в предварително напълнена писалка под формата на подкожна инжекция не е предназначен за употреба при деца под 5-годишна възраст или с тегло под 15 kg за лечение на СЛЕ.

Benlysta в предварително напълнена писалка под формата на подкожна инжекция не е предназначен за употреба при деца или юноши под 18-годишна възраст за лечение на лупусен нефрит.

Други лекарства и Benlysta

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте на лечение с лекарства, които повлияват имунната Ви система, включително всяко лекарство, което повлиява В-клетките (за лечение на ракови или възпалителни заболявания).

Употребата на такива лекарства в комбинация с Benlysta може да намали ефективността на имунната Ви система. Това може да повиши риска от сериозна инфекция.

Бременност и кърмене

Предотвратяване на бременност при жени, които биха могли да забременеят

- **Използвайте ефективен метод за предотвратяване на бременност**, докато сте на лечение с Benlysta и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.

Бременност

Приложението на Benlysta обикновено не се препоръчва, ако сте бременна.

- **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна**, смятате че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще реши дали може да Ви се прилага Benlysta.
- **Ако забременеете**, докато сте на лечение с Benlysta, трябва да кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Вероятно Benlysta може да премине в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да прекъснете лечението с Benlysta, докато кърмите, или трябва да спрете да кърмите, докато сте на лечение с Benlysta.

Шофиране и работа с машини

Benlysta може да има странични ефекти, които могат да намалят способностите Ви да шофирате или да работите с машини.

Benlysta съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или Вашето дете има установени алергии.

Benlysta съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, така че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Benlysta

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Benlysta трябва да се инжектира под кожата Ви по график, определен за Вас от Вашия лекар.

Колко да използвате

Системен лупус еритематодес

Възрастни

Препоръчителната доза е 200 mg (цялото съдържание на една писалка) веднъж седмично.

Деца и юноши на и над 5-годишна възраст

Препоръчителната доза за деца и юноши на и над 5-годишна възраст е в зависимост от теглото, както е показано по-долу:

Телесно тегло	Препоръчителна доза
50 kg или повече	200 mg (цялото съдържание на една писалка) веднъж седмично
30 kg до под 50 kg	200 mg (цялото съдържание на една писалка) веднъж на всеки 10 дена
15 kg до под 30 kg	200 mg (цялото съдържание на една писалка) веднъж на всеки 2 седмици

Лупусен нефрит

Само за възрастни

Препоръчителната доза може да се променя. Вашият лекар ще предпише правилната доза за Вас, която може да е:

- една доза 200 mg (цялото съдържание на една писалка) веднъж седмично.
- или**
- една доза 400 mg (цялото съдържание на две писалки в един ден) веднъж седмично за 4 седмици. След това препоръчителната доза е 200 mg (цялото съдържание на една писалка) веднъж седмично.

Ако желаете да промените Вашия ден за прилагане

Приложете една доза в новия ден (дори ако е минало по-малко от обичайното време след последната Ви доза). От този ден продължете с новия график.

Инжектиране на Benlysta

Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас или на грижещия се за Вас как да инжектирате Benlysta. Първото Ви инжектиране на Benlysta в предварително напълнена писалка ще бъде направено под наблюдението на Вашия лекар или медицинска сестра. След като бъдете обучени как да използвате писалката, Вашият лекар или медицинска сестра могат да решат, че можете самостоятелно да си поставяте инжекцията или грижещият се за Вас може да Ви я приложи. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират също и за какви признаци и симптоми да внимавате, когато прилагате Benlysta, защото могат да възникнат сериозни алергични реакции (вижте „Алергични реакции“ в точка 4).

При деца под 10-годишна възраст инжектирането на Benlysta с предварително напълнена писалка трябва да се извършва от лекар, медицинска сестра или обучено лице, грижещо се за детето.

Инжектирайте си Benlysta под кожата в коремната област или в горната част на крака (бедрото).

Benlysta подкожна инжекция не трябва да бъде инжектиран във вена (*интравенозно*).

Указанията за употреба на предварително напълнена писалка са посочени в края на тази листовка.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Benlysta

Ако това се случи, свържете се незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра, който ще Ви проследява за всички признаци или симптоми на нежелани реакции и ще лекува тези симптоми, ако е необходимо. Ако е възможно покажете им опаковката или тази листовка.

Ако сте пропуснали да приложите Benlysta

Инжектирайте пропуснатата доза веднага щом си спомните. След това продължете с Вашия нормален седмичен график както обикновено или започнете нов седмичен график, започвайки от деня, в който сте инжектирали пропуснатата доза.

Ако не сте забелязали, че сте пропуснали една доза, докато вече е време за Вашата следваща доза, тогава инжектирайте тази следваща доза, както сте планирали.

Спиране на лечението с Benlysta

Вашият лекар ще реши, ако трябва да спрете приложението на Benlysta.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на Benlysta и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми на тежка кожна реакция:

- червеникави петна по тялото, наподобяващи мишена или кръгли, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по половите органи и очите. Тези тежки кожни обриви може да бъдат предшествани от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза). Тези нежелани реакции са съобщавани с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Алергични реакции – незабавно потърсете медицинска помощ

Benlysta може да причини реакция към инжектирането или алергична реакция (*реакция на свръхчувствителност*).

Това са чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека). В редки случаи те могат да бъдат тежки (нечести, засягащи до 1 на 100 човека) и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези тежки реакции е по-вероятно да възникнат в деня на Вашето първо или второ приложение на Benlysta, но могат да бъдат забавени във времето и да настъпят няколко дни след това.

Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, или да отидете в спешното отделение на най-близката болница, ако получите някой от следните симптоми на алергична реакция или реакция, свързана с инжектирането:

- подуване на лицето, устните, устата или езика
- хрипове, проблеми с дишането или недостиг на въздух
- обрив
- сърбящи надигнати обриви или копривна треска.

Рядко, по-малко тежки забавени във времето реакции към Benlysta могат също да настъпят обикновено 5 до 10 дни след инжектиране.

Те включват симптоми като обрив, гадене, умора, мускулни болки, главоболие или оток на лицето.

Ако получите тези симптоми, особено ако получите заедно два или повече от тях:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Инфекции

Приложението на Benlysta може да увеличи вероятността от поява на инфекции при Вас, включително инфекции на уринарния тракт и дихателните пътища. Те са много чести и могат

да засегнат повече от 1 на 10 човека. Някои инфекции могат да бъдат тежки и могат по изключение да причинят смърт.

Ако получите някои от следните симптоми на инфекция:

- треска и/или тръпки
 - кашлица, проблеми с дишането
 - диария, повръщане
 - усещане за парене при уриниране, често уриниране
 - топла, зачервена или болезнена кожа или възпаление по тялото Ви.
- ➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Депресия и самоубийство

Съобщавани са случаи на депресия, мисли и опити за самоубийство по време на лечението с Benlysta. Депресия може да засегне до 1 на 10 човека, мисли и опити за самоубийство може да засегнат до 1 на 100 човека. Ако се чувствате депресиран, имате мисли за самонараняване или други тъжни мисли, или ако сте депресиран и забележите, че се чувствате по-зле или при Вас се появят нови симптоми:

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете до болница.**

Повишен риск от мозъчна инфекция

Лекарствата, които отслабват имунната Ви система, като Benlysta, могат да Ви изложат на по-висок риск от получаване на рядка, но сериозна животоугрожаваща мозъчна инфекция, наречена *прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия* (ПМЛ).

Симптомите на ПМЛ включват:

- загуба на памет
 - затруднено мислене
 - затруднения в говора или ходенето
 - загуба на зрение.
- ➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате който и да е от тези симптоми или подобни проблеми, които са продължили няколко дни.**

Ако имате тези симптоми от преди да започнете лечение с Benlysta:

➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако забележите каквито и да са промени в тези симптоми.**

Други възможни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

Те може да засегнат **повече от 1 на 10 души:**

- бактериални инфекции (вижте по-горе „*Инфекции*“).

Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 10 души:**

- повишена температура или треска
- реакции на мястото на инжектиране, например: обрив, зачервяване, сърбеж или оток на кожата на мястото, където сте инжектирали Benlysta
- сърбящ надигнат обрив (копривна треска), кожен обрив
- нисък брой на белите кръвни клетки (може да бъде установен при кръвни изследвания)
- инфекция на носа, гърлото или стомаха
- болка в ръцете или стъпалата
- мигрена
- гадене, диария.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Benlysta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Всяка отделна предварително напълнена писалка Benlysta може да бъде съхранявана при стайна температура (до 25 °C) за максимум 12 часа – през това време защитена от светлина. Веднъж извадена от хладилника, писалката **трябва да се използва в рамките на 12 часа или да се изхвърли**.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Benlysta

Активното вещество е белимумаб.

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб.

Другите съставки са аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), натриев хлорид, вода за инжекции. За допълнителна информация относно съдържанието на полисорбат 80 и натрий вижте точка 2.

Как изглежда Benlysta и какво съдържа опаковката

Benlysta се предлага като безцветен до светложълт разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба от 1 ml.

Налична е в опаковки по 1 или по 4 предварително напълнени писалки във всяка опаковка и в груповата опаковка, която включва 12 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 4 предварително напълнени писалки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Стъпка по стъпка указания за употреба на предварително напълнената писалка

Веднъж седмично: при възрастни и при деца с тегло 50 kg или повече на възраст от 5 до под 18 години.

Веднъж на всеки 10 дена: при деца с тегло от 30 kg до под 50 kg на възраст от 5 до под 18 години.

Веднъж на всеки 2 седмици: при деца с тегло от 15 kg до под 30 kg на възраст от 5 до под 18 години.

Първо прочетете тези раздели

Следвайте тези указания как да използвате правилно предварително напълнената писалка. Неспазването на тези указания може да доведе до неправилно функциониране на предварително напълнената писалка. Освен това трябва и да Ви бъде проведено обучение как да използвате предварително напълнената писалка.

Benlysta е за приложение **единствено под кожата** (*подкожно*).

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вие и Вашият медицински специалист трябва да запишете партидния номер на Benlysta. Препоръчително е да си напишете бележка с тази информация, в случай че Ви попитат в бъдеще за това.

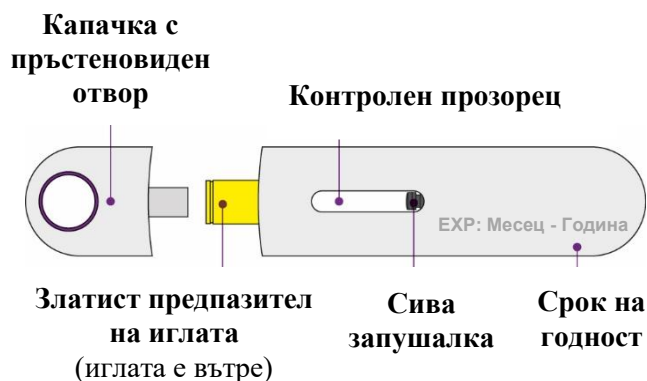
Съхранение

- Да се съхранява в хладилник до 30 минути преди употреба.
- Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се пази от топлина и слънчева светлина.
- **Да не** се замразява. Ако писалката е замръзвала, **не** я използвайте, дори и да е размразена.
- **Да не** се използва и **да не** се връща в хладилника, ако е стояла на стайна температура повече от 12 часа.

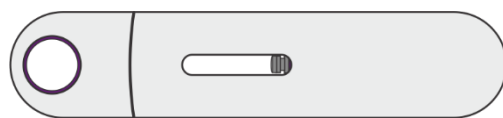
Предупреждения

- Предварително напълнената писалка трябва да се използва само веднъж и след това да се изхвърли.
- **Не** преотстъпвайте на друг човек Вашата предварително напълнена писалка с Benlysta.
- **Да не** се разклаща.
- **Да не** се използва, ако е падала върху твърда повърхност.
- **Да не** се отстранява капачката с пръстеновидния отвор до момента на инжектиране.

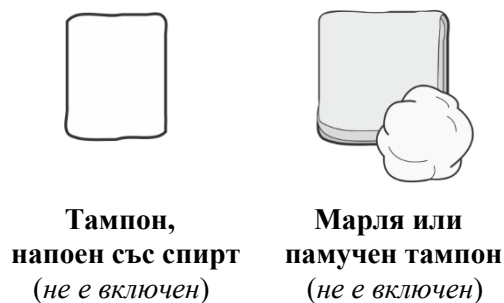
Части на предварително напълнената писалка Benlysta



Консумативи, които са Ви необходими за инжектирането



Benlysta предварително напълнена писалка



1. Съберете и проверете консумативите

Съберете консумативите

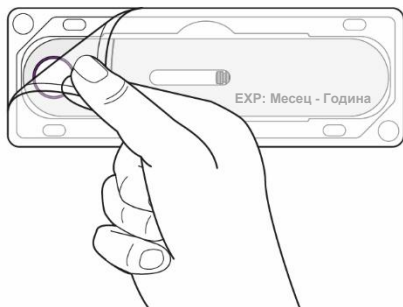
- Извадете от хладилника едно запечатано гнездо, съдържащо една предварително напълнена писалка
- Върнете обратно в хладилника всички останали предварително напълнени писалки.
- Намерете удобна, добре осветена и чиста повърхност и поставете наблизо следните консумативи:
 - Benlysta предварително напълнена писалка
 - тампон, напоен със спирт *(не е включен в опаковката)*
 - марля или памучен тампон *(не е включен в опаковката)*
 - контейнер с плътно прилепващ капак за изхвърляне на писалката *(не е включен в опаковката)*.

- **Не** инжектирайте, ако не разполагате с всички изброени консумативи.

Извадете предварително напълнената писалка

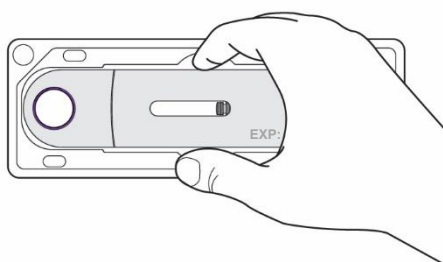
- Отстранете покривния слой, като издърпате от ъгъла на гнездото. (Фигура 1)

Фигура 1



- Хванете предварително напълнената писалка в средата (близо до контролния прозорец) и внимателно я извадете от гнездото. (Фигура 2)

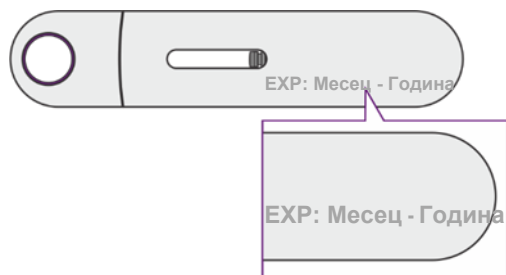
Фигура 2



Проверете срока на годност

- Проверете срока на годност върху предварително напълнената писалка. (Фигура 3)

Фигура 3



- **Да не се** използва, ако срокът на годност е изтекъл.

2. Подгответе и проверете предварително напълнената писалка

Оставете да достигне стайна температура

- Оставете писалката на стайна температура за 30 минути (*Фигура 4*). Инжектирането на студен Benlysta може да е по-продължително и да е неприятно.

Фигура 4

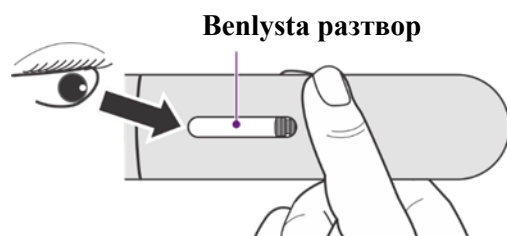


- Да не се затопля писалката по никакъв друг начин. Например, да не се затопля в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.
- Да не се отстранява капачката с пръстеновиден отвор по време на тази стъпка.

Проверете разтвора Benlysta

- Погледнете през контролния прозорец, за да проверите, че разтворът Benlysta е безцветен до светложълт (*Фигура 5*)
 - Нормално е да виждате едно или повече мехурчета въздух в разтвора.

Фигура 5



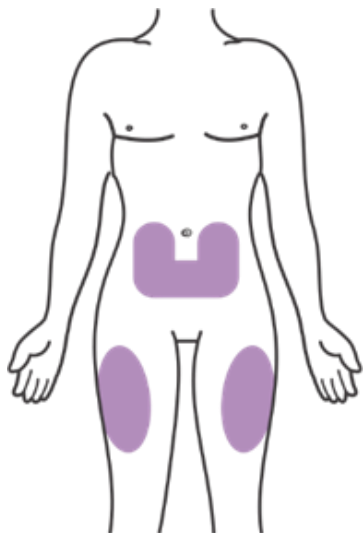
- Да не се използва, ако разтворът изглежда мътен, има промяна в цвета или съдържа частици.

3. Изберете и почистете мястото на инжектиране

Изберете място на инжектиране

- Изберете място на инжектиране (корем или бедро), както е показано на *Фигура 6*.

Фигура 6



- Ако за Вашата доза е необходимо поставянето на 2 инжекции, оставете поне 5 cm между инжекциите, ако се използва едно и също място.
- **Да не** се инжектира в едно и също място всеки път. Това е, за да се избегне втвърдяване на кожата.
- **Да не** се инжектира в области, в които кожата е чувствителна, натъртена, зачервена или твърда.
- **Да не** се инжектира в рамките на 5 cm от пъпа.

Почистете мястото на инжектиране

- Измийте ръцете си.
- Почистете мястото на инжектиране, като го избършете с тампон, напоен със спирт (*Фигура 7*). Изчакайте кожата да изсъхне.

Фигура 7



- **Не** докосвайте повторно тази област, преди да приложите инжекцията.

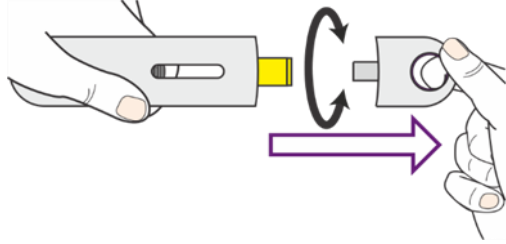
4. Пригответе се за инжектиране

Отстранете капачката с пръстеновиден отвор

- **Не** отстранявайте капачката с пръстеновиден отвор до момента непосредствено преди инжектирането.

- Отстранете капачката с пръстеновиден отвор, като я издърпате или завъртите. Капачката с пръстеновиден отвор може да бъде завъртяна по посока на часовниковата стрелка или в обратна посока. (Фигура 8)

Фигура 8

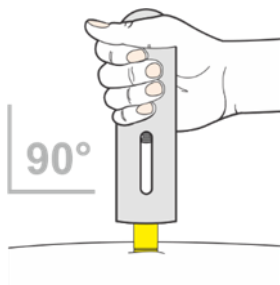


- Да не се поставя капачката с пръстеновиден отвор отново върху писалката.

Поставете писалката

- Дръжте писалката удобно, така че да можете да виждате контролния прозорец. Това е важно, за да можете да потвърдите приложението на цяла доза. (Фигура 9)

Фигура 9



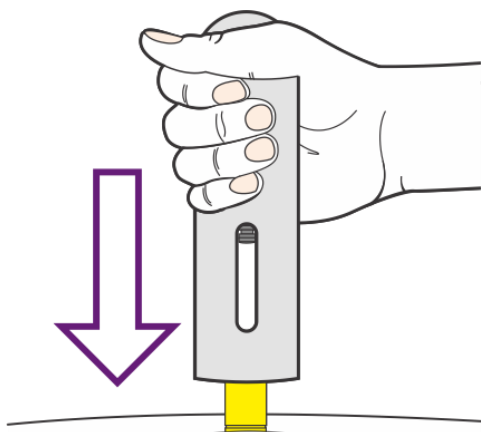
- Ако е необходимо, стегнете мястото на инжектиране чрез издърпване или разтягане на кожата.
- Поставете писалката изправена върху мястото на инжектиране (под ъгъл от 90°). Уверете се, че златния предпазител на иглата е хоризонтално върху кожата.

5. Инжектирайте Benlysta и проверете

Започнете инжектирането

- Здраво натиснете писалката надолу докрай върху мястото на инжектиране и задръжте на място. (Фигура 10)
 - Това ще въведе иглата и ще започне инжектирането.

Фигура 10



- Може да чуete за първи път „щрак“ при започване на инжектирането. Ще видите лилавия индикатор, който започва да се движи през контролния прозорец. (Фигура 11)

Фигура 11



Завършете инжектирането

- Продължавайте да държите писалката надолу, докато лилавият индикатор спре да се движи.
- Може да чуete за втори път „щрак“ няколко секунди преди лилавият индикатор да спре да се движи. (Фигура 12)

Фигура 12



- Инжектирането може да отнеме до 15 секунди, за да завърши.
- Когато инжектирането завърши, вдигнете писалката от мястото на инжектиране.

Проверете мястото на инжектиране

На мястото на инжектиране може да има малко количество кръв.

- Ако е необходимо, притиснете памучен тампон или марля на мястото на инжектиране.
- **Не** разтърквайте мястото на инжектиране.

6. Изхвърлете използваната писалка

Изхвърлете използваната писалка

- **Не** поставяйте капачката с пръстеновиден отвор отново върху писалката.
- Изхвърлете използваната писалка и капачката с пръстеновиден отвор в контейнер с плътно затварящ се капак.
- Попитайте Вашия лекар или фармацевт за указания за това как правилно да изхвърлите използваната писалка или контейнер с използвани писалки.
- **Да не** се рециклира или изхвърля в контейнер за домашни отпадъци употребяваната писалка или контейнерът с използвани писалки.

Листовка: информация за потребителя

Benlysta 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка белимумаб (belimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Benlysta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Benlysta
3. Как да използвате Benlysta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Benlysta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Стъпка по стъпка указания за употреба на предварително напълнената спринцовка

1. Какво представлява Benlysta и за какво се използва

Benlysta под формата на подкожна инжекция е лекарство, което се използва за лечение на лупус (системен лупус еритематодес, СЛЕ) при възрастни (на възраст 18 и повече години), при които заболяването е силно активно въпреки приложението на стандартна терапия. Benlysta в комбинация с други лекарства се използва и за лечение на възрастни (на възраст 18 и повече години) с активен лупусен нефрит (свързано с лупус възпаление на бъбреците).

Лупусът е заболяване, при което имунната система (системата, която се бори с инфекции) атакува Вашите собствени клетки и тъкани и така причинява възпаление и увреда на органите. Може да засегне почти всеки орган в тялото и се смята, че за развитието му имат участие вид бели кръвни клетки, наречени *В-клетки*.

Benlysta съдържа **белимумаб** (*моноклонално антитяло*). Белимумаб намалява броя на В-клетките в кръвта Ви, като блокира действието на BLyS, белтък който кара В-клетките да живеят по-дълго и е с повишени нива при хора с лупус.

Benlysta ще Ви бъде прилаган заедно с обичайното Ви лечение за лупус.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Benlysta

Не използвайте Benlysta

- ако сте **алергични** към белимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
➔ **Посъветвайте се с Вашия лекар**, ако това може да се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Benlysta:

- ако имате **инфекция** в момента или такава, която продължава от дълго време, или ако често получавате инфекции. Вашият лекар ще реши дали може да Ви се прилага Benlysta

- ако планирате да се **ваксинирате** или сте се ваксинирали през последните 30 дни. Някои ваксини не трябва да се прилагат преди или по време на лечение с Benlysta
- ако лупусът Ви засяга **нервната система**
- ако сте **ХИВ положителен** или имате **ниски** нива на **имуноглобулини**
- ако имате или сте имали **хепатит В или С**
- ако Ви е правена **органна трансплантация, трансплантация на костен мозък или трансплантация на стволови клетки**
- ако сте имали **раково заболяване**
- ако някога сте получавали **тежък кожен обрив** или **белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата** след употребата на Benlysta.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някое от посочените по-горе се отнася до Вас.**

Депресия и самоубийство

По време на лечението с Benlysta са съобщавани депресия, мисли и опити за самоубийство, включително самоубийство. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали такива състояния. Ако почувствате появата на нови или влошаващи се симптоми по което и да е време:

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете до болница.**

Ако се почувствате депресиран или имате мисли за самонараняване или самоубийство, може да бъде полезно, ако кажете на Ваш роднина или близък приятел, и ги помолите да прочетат тази листовка. Можете да ги помолите да Ви кажат, ако забележат обезпокоителни промени във Вашето настроение или поведение.

Тежки кожни реакции

Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза.

➔ **Спрете употребата на Benlysta и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, описани в точка 4.**

Наблюдавайте за важни симптоми

Хората, приемащи лекарства, които повлияват имунната система, може да са с повишен риск от инфекции, включително рядка, но сериозна мозъчна инфекция, наречена *прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия* (ПМЛ).

➔ **Прочетете информацията „Повишен риск от мозъчна инфекция“ в точка 4 на тази листовка.**

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вие и Вашият медицински специалист трябва да запишете партидният номер на Benlysta. Препоръчително е да си напишете бележка с тази информация, в случай че Ви попитат в бъдеще за това.

Деца и юноши

Benlysta в предварително напълнена спринцовка под формата на подкожна инжекция не е предназначен за употреба при деца или юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Benlysta

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте на лечение с лекарства, които повлияват имунната Ви система, включително всяко лекарство, което повлиява В-клетките (за лечение на ракови или възпалителни заболявания).

Употребата на такива лекарства в комбинация с Benlysta може да намали ефективността на имунната Ви система. Това може да повиши риска от сериозна инфекция.

Бременност и кърмене

Предотвратяване на бременност при жени, които биха могли да забременеят

- **Използвайте ефективен метод за предотвратяване на бременност**, докато сте на лечение с Benlysta и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.

Бременност

Приложението на Benlysta обикновено не се препоръчва, ако сте бременна.

- **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна**, смятате че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще реши дали може да Ви се прилага Benlysta.
- **Ако забременеете**, докато сте на лечение с Benlysta, трябва да кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Вероятно Benlysta може да премине в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да прекъснете лечението с Benlysta, докато кърмите, или трябва да спрете да кърмите, докато сте на лечение с Benlysta.

Шофиране и работа с машини

Benlysta може да има странични ефекти, които могат да намалят способностите Ви да шофирате или да работите с машини.

Benlysta съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Benlysta съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, така че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Benlysta

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Benlysta трябва да се инжектира под кожата Ви в един и същи ден всяка седмица.

Колко да използвате

Възрастни (на и над 18 години)

Системен лупус еритематодес

Препоръчителната доза е 200 mg (цялото съдържание на една спринцовка) веднъж седмично.

Лупусен нефрит

Препоръчителната доза може да се променя. Вашият лекар ще предпише правилната доза за Вас, която може да е:

- една доза 200 mg (цялото съдържание на една спринцовка) веднъж седмично.
или

- една доза 400 mg (цялото съдържание на две спринцовки в един ден) веднъж седмично за 4 седмици. След това препоръчителната доза е 200 mg (цялото съдържание на една спринцовка) веднъж седмично.

Ако желаете да промените Вашия ден за прилагане

Приложете една доза в новия ден (дори ако интервалът е по-малък от една седмица от Вашата последна доза). От този ден продължете с новия седмичен график.

Инжектиране на Benlysta

Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас или на грижещия се за Вас как да инжектирате Benlysta. Първото Ви инжектиране на Benlysta в предварително напълнена спринцовка ще бъде направено под наблюдението на Вашия лекар или медицинска сестра. След като бъдете обучени как да използвате спринцовката, Вашият лекар или медицинска сестра могат да решат, че можете самостоятелно да си поставяте инжекцията или грижещият се за Вас може да Ви я приложи. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви информират също и за какви признаци и симптоми да внимавате, когато прилагате Benlysta, защото могат да възникнат сериозни алергични реакции (вижте „Алергични реакции“ в точка 4).

Инжектирайте си Benlysta под кожата в коремната област или в горната част на крака (бедрото).

Benlysta подкожна инжекция не трябва да бъде инжектиран във вена (*интравенозно*).

Указанията за употреба на предварително напълнената спринцовка са посочени в края на тази листовка.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Benlysta

Ако това се случи, свържете се незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра, който ще Ви проследява за всички признаци или симптоми на нежелани реакции и ще лекува тези симптоми, ако е необходимо. Ако е възможно покажете им опаковката или тази листовка.

Ако сте пропуснали да приложите Benlysta

Инжектирайте пропуснатата доза веднага щом си спомните. След това продължете с Вашия нормален седмичен график както обикновено или започнете нов седмичен график, започвайки от деня, в който сте инжектирали пропуснатата доза.

Ако не сте забелязали, че сте пропуснали една доза, докато вече е време за Вашата следваща доза, тогава инжектирайте тази следваща доза, както сте планирали.

Спиране на лечението с Benlysta

Вашият лекар ще реши, ако трябва да спрете приложението на Benlysta.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на Benlysta и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми на тежка кожна реакция:

- червеникави петна по тялото, наподобяващи мишена или кръгли, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по половите органи и очите. Тези тежки кожни обриви може да бъдат предшествани от повишена температура и грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза). Тези нежелани реакции са съобщавани с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Алергични реакции – незабавно потърсете медицинска помощ

Benlysta може да причини реакция към инжектирането или алергична реакция (*реакция на свръхчувствителност*).

Това са чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека). В редки случаи те могат да бъдат тежки (нечести, засягащи до 1 на 100 човека) и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези тежки реакции е по-вероятно да възникнат в деня на Вашето първо или второ приложение на Benlysta, но могат да бъдат забавени във времето и да настъпят няколко дни след това.

Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, или да отидете в спешното отделение на най-близката болница, ако получите някой от следните симптоми на алергична реакция или реакция, свързана с инжектирането:

- подуване на лицето, устните, устата или езика
- хрипове, проблеми с дишането или недостиг на въздух
- обрив
- сърбящи надигнати обриви или копривна треска.

Рядко, по-малко тежки забавени във времето реакции към Benlysta могат също да настъпят обикновено 5 до 10 дни след инжектиране.

Те включват симптоми като обрив, гадене, умора, мускулни болки, главоболие или оток на лицето.

Ако получите тези симптоми, особено ако получите заедно два или повече от тях:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Инфекции

Приложението на Benlysta може да увеличи вероятността от поява на инфекции при Вас, включително инфекции на уринарния тракт и дихателните пътища.

Те са много чести и могат да засегнат повече от 1 на 10 човека. Някои инфекции могат да бъдат тежки и могат по изключение да причинят смърт.

Ако получите някои от следните симптоми на инфекция:

- треска и/или тръпки
- кашлица, проблеми с дишането
- диария, повръщане
- усещане за парене при уриниране, често уриниране
- топла, зачервена или болезнена кожа или възпаление по тялото Ви.

➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Депресия и самоубийство

Съобщавани са случаи на депресия, мисли и опити за самоубийство по време на лечението с Benlysta. Депресия може да засегне до 1 на 10 човека, мисли и опити за самоубийство може да засегнат до 1 на 100 човека. Ако се чувствате депресиран, имате мисли за самонараняване или други тъжни мисли, или ако сте депресиран и забележите, че се чувствате по-зле или при Вас се появяват нови симптоми:

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете до болница.**

Повишен риск от мозъчна инфекция

Лекарствата, които отслабват имунната Ви система, като Benlysta, могат да Ви изложат на по-висок риск от получаване на рядка, но сериозна животозастрашаваща мозъчна инфекция, наречена *прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия* (ПМЛ).

Симптомите на ПМЛ включват:

- загуба на памет
- затруднено мислене
- затруднения в говора или ходенето
- загуба на зрение

➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате който и да е от тези**

симптоми или подобни проблеми, които са продължили няколко дни.

Ако имате тези симптоми от преди да започнете лечение с Benlysta:

- ➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар**, ако забележите каквито и да са промени в тези симптоми.

Други възможни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

Те може да засегнат **повече от 1 на 10** души:

- бактериални инфекции (вижте по-горе „*Инфекции*“).

Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 10** души:

- повишена температура или треска
- реакции на мястото на инжектиране, например: обрив, зачервяване, сърбеж или оток на кожата на мястото, където сте инжектирали Benlysta
- сърбящ надигнат обрив (копривна треска), кожен обрив
- нисък брой на белите кръвни клетки (може да бъде установен при кръвни изследвания)
- инфекция на носа, гърлото или стомаха
- болка в ръцете или стъпалата
- мигрена
- гадене, диария.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Benlysta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (от 2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Всяка отделна предварително напълнена спринцовка Benlysta може да бъде съхранявана при стайна температура (до 25 °C) за максимум 12 часа – през това време защитена от светлина. Веднъж извадена от хладилника, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 12 часа или да се изхвърли**.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Benlysta

Активното вещество е белимумаб.

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 200 mg белимумаб.

Другите съставки са аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 80 (Е 433), натриев хлорид, вода за инжекции. За допълнителна информация относно съдържанието на полисорбат 80 и натрий вижте точка 2.

Как изглежда Benlysta и какво съдържа опаковката

Benlysta се предлага като безцветен до светложълт разтвор в предварително напълнена спринцовка с игла с капачка за еднократна употреба от 1 ml.

Налична е в опаковки по 1 или по 4 предварително напълнени спринцовки във всяка опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Стъпка по стъпка указания за употреба на предварително напълнената спринцовка

Веднъж седмично: само при възрастни

Първо прочетете тези раздели

Следвайте тези указания как да използвате правилно предварително напълнената спринцовка. Неспазването на тези указания може да доведе до неправилно функциониране на предварително напълнената спринцовка. Освен това трябва и да Ви бъде проведено обучение как да използвате предварително напълнената спринцовка.

Benlysta е за приложение **единствено под кожата** (*подкожно*).

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вие и Вашият медицински специалист трябва да запишете партидния номер на Benlysta. Препоръчително е да си напишете бележка с тази информация, в случай че Ви попитат в бъдеще за това.

Съхранение

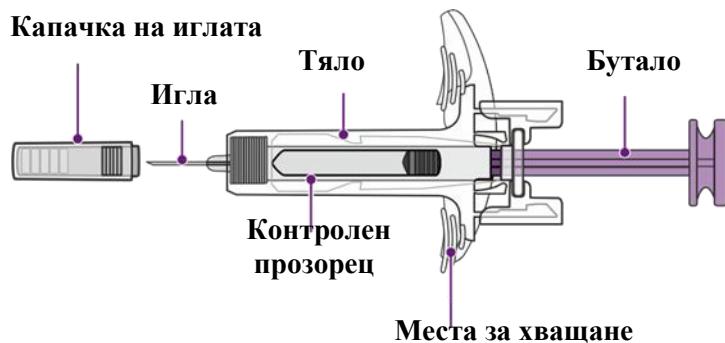
- Да се съхранява в хладилник до 30 минути преди употреба.
- Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се пази от топлина и слънчева светлина.
- **Да не** се замразява. Ако предварително напълнената спринцовка е замръзвала, **не** я използвайте, дори и да е размразена.
- **Да не** се използва и **да не** се връща в хладилника, ако е стояла на стайна температура повече от 12 часа.

Предупреждения

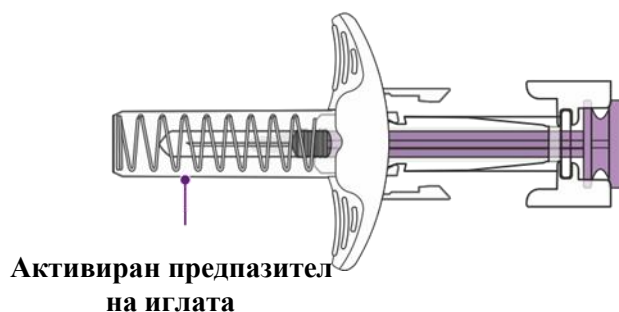
- Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва само веднъж и след това да се изхвърли.
- **Не** преотстъпвайте на друг човек Вашата предварително напълнена спринцовка с Benlysta.
- **Да не** се разклаща.
- **Да не** се използва, ако е падала върху твърда повърхност.
- **Да не** се отстранява капачката на иглата до момента на инжектиране.

Части на Benlysta предварително напълнена спринцовка

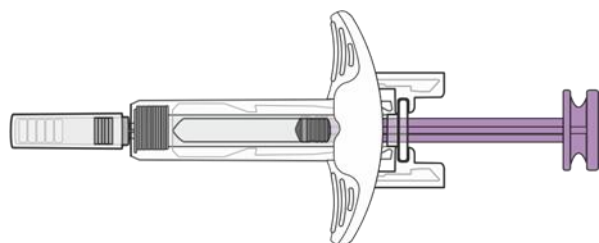
Преди употреба



След употреба – иглата се покрива от предпазителя на иглата



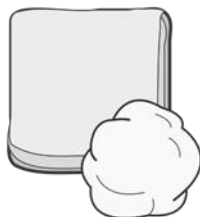
Консумативи, които са Ви необходими за инжектирането



Benlysta предварително напълнена спринцовка



Тампон,
напоен със спирт
(не е включен)



Марля или
памучен тампон
(не е включен)

1. Съберете и проверете консумативите

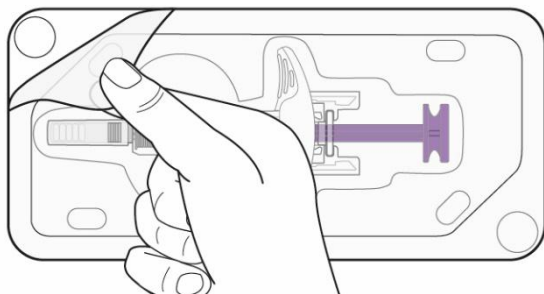
Съберете консумативите

- Извадете от хладилника едно запечатано гнездо, съдържащо една предварително напълнена спринцовка.
- Върнете обратно в хладилника всички останали предварително напълнени спринцовки.
- Намерете удобна, добре осветена и чиста повърхност и поставете наблизо следните консумативи:
 - Benlysta предварително напълнена спринцовка
 - тампон, напоен със спирт (*не е включен в опаковката*)
 - марля или памучен тампон (*не е включен в опаковката*)
 - контейнер с плътно прилепващ капак за изхвърляне на спринцовката (*не е включен в опаковката*).
- **Не** инжектирайте, ако не разполагате с всички изброени консумативи.

Извадете спринцовката

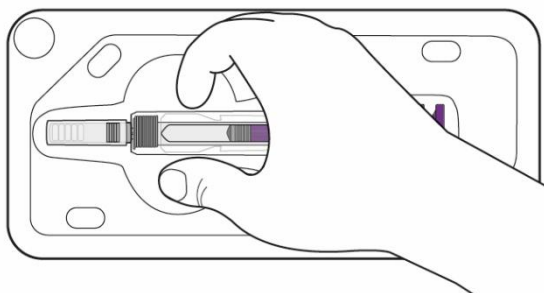
- Отстранете покривния слой, като издърпате от ъгъла на гнездото. (*Фигура 1*)

Фигура 1



- Хванете предварително напълнената спринцовка в средата (близо до контролния прозорец) и внимателно я извадете от гнездото. (*Фигура 2*)

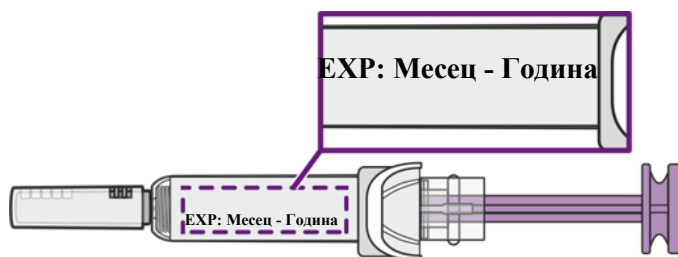
Фигура 2



Проверете срока на годност

- Проверете срока на годност върху предварително напълнената спринцовка. (*Фигура 3*)

Фигура 3



- **Да не** се използва, ако срокът на годност е изтекъл.

2. Подгответе и проверете предварително напълнената спринцовка

Оставете да достигне стайна температура

- Оставете спринцовката на стайна температура за 30 минути. (Фигура 4) Инжектирането на студен Benlysta може да е по-продължително и да е неприятно.

Фигура 4

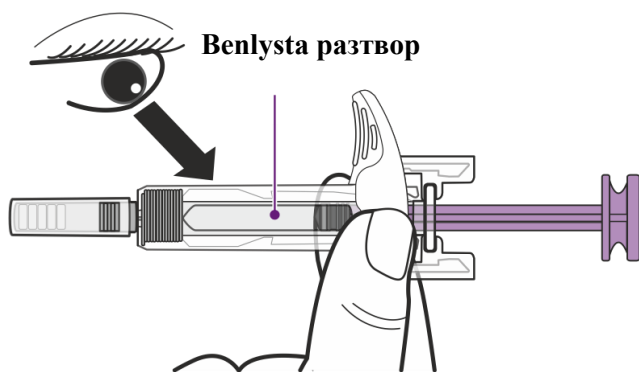


- **Да не** се затопля спринцовката по никакъв друг начин. Например, да не се затопля в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.
- **Да не** се отстранява капачката на иглата по време на тази стъпка.

Проверете разтвора Benlysta

- Погледнете през контролния прозорец, за да проверите, че разтворът Benlysta е безцветен до светложълт. (Фигура 5)
 - Нормално е да виждате едно или повече мехурчета въздух в разтвора.

Фигура 5



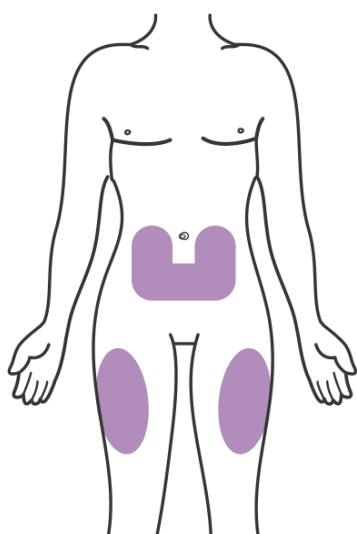
- **Да не** се използва, ако разтворът изглежда мътен, има промяна в цвета или съдържа частици.

3. Изберете и почистете мястото на инжектиране

Изберете място на инжектиране

- Изберете място на инжектиране (корем или бедро), както е показано на *Фигура 6*.

Фигура 6

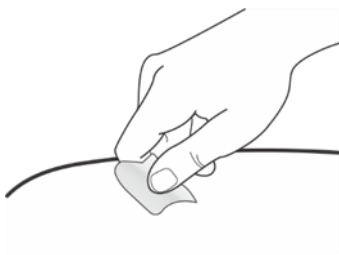


- Ако за Вашата доза е необходимо поставянето на 2 инжекции, оставете поне 5 cm между инжекциите, ако се използва едно и също място.
- **Да не** се инжектира в едно и също място всеки път. Това е, за да се избегне втвърдяване на кожата.
- **Да не** се инжектира в области, в които кожата е чувствителна, натъртена, зачервена или твърда.
- **Да не** се инжектира в рамките на 5 cm от пъпа.

Почистете мястото на инжектиране

- Измийте ръцете си.
- Почистете мястото на инжектиране, като го избършете с тампон, напоен със спирт (*Фигура 7*). Изчакайте кожата да изсъхне.

Фигура 7



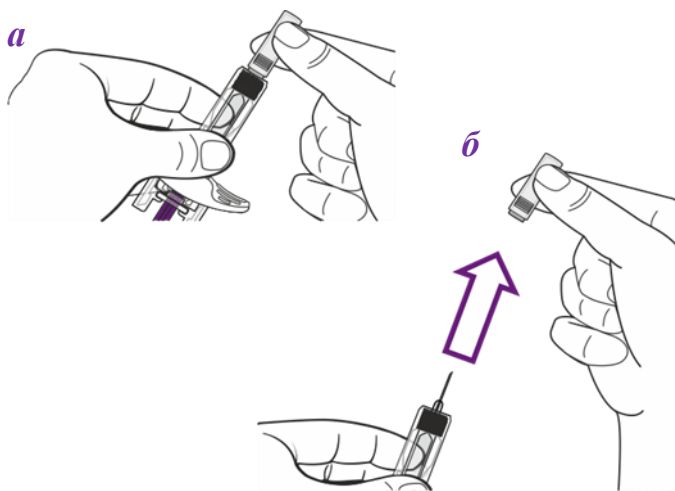
- **Не** докосвайте повторно тази област, преди да приложите инжекцията.

4. Пригответе се за инжектиране

Отстранете капачката на иглата

- **Не** отстранявайте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането.
- Дръжте предварително напълнената спринцовка за тялото, така че иглата да не е насочена към Вас. (Фигура 8а)
- Отстранете капачката на иглата, като я издърпате право напред. (Фигура 8б)

Фигура 8



- Може да видите капка от течността на върха на иглата. Това е нормално.
- **Не** оставяйте иглата да се докосва до никаква повърхност.
- **Не** отстранявайте въздушните мехурчета от спринцовката.
- **Не** поставяйте капачката на иглата отново върху спринцовката.

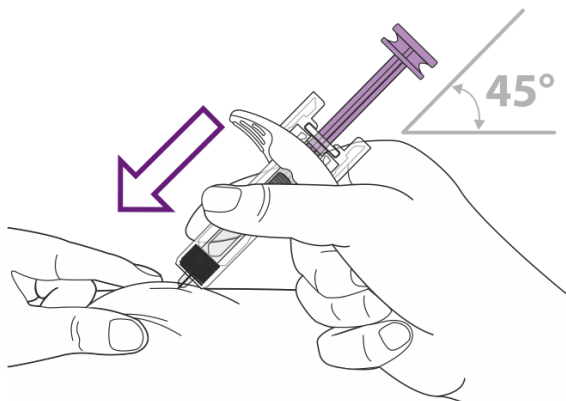
5. Инжектирайте Benlysta и проверете

Въведете иглата

- Дръжте спринцовката с една ръка.

- Със свободната си ръка защитете внимателно кожата около мястото на инжектиране. (Фигура 9)
- Въведете цялата игла в защитаната област на кожата под лек ъгъл (45°), като използвате рязко движение.

Фигура 9



- След като въведете напълно иглата, освободете защитаната кожа.

Извършете инжектирането

- Натиснете буталото надолу докрай, докато се инжектира целият разтвор. (Фигура 10)

Фигура 10



- Като държите спринцовката, бавно отместете палеца си назад, позволявайки на буталото да се издигне (Фигура 11).
- Иглата автоматично ще се издигне в предпазителя си.

Фигура 11



Проверете мястото на инжектиране

На мястото на инжектиране може да има малко количество кръв.

- Ако е необходимо, притиснете памучен тампон или марля на мястото на инжектиране.
- **Не** разтърквайте мястото на инжектиране.

6. Изхвърлете използваната спринцовка

Изхвърлете използваната спринцовка

- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер с плътно затварящ се капак.
- Попитайте Вашия лекар или фармацевт за указания за това как правилно да изхвърлите използваната спринцовка или контейнер с използвани спринцовки.
- **Да не** се рециклира или изхвърля в контейнер за домашни отпадъци употребяваната спринцовка или контейнерът с използвани спринцовки.

Листовка: информация за потребителя

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
белимумаб (belimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Benlysta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди приложение на Benlysta
3. Как се прилага Benlysta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Benlysta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Benlysta и за какво се използва

Benlysta под формата на инфузия е лекарство, което се използва за лечение на лупус (системен лупус еритематодес, СЛЕ) при възрастни и деца (на възраст 5 и повече години), при които заболяването е силно активно въпреки приложението на стандартна терапия. Benlysta в комбинация с други лекарства се използва и за лечение на възрастни (на 18 и повече години) с активен лупусен нефрит (свързано с лупус възпаление на бъбреците).

Лупусът е заболяване, при което имунната система (системата, която се бори с инфекции) атакува Вашите собствени клетки и тъкани, и така причинява възпаление и увреда на органите. Може да засегне почти всеки орган в тялото и се смята, че за развитието му имат участие вид бели кръвни клетки, наречени *В-клетки*.

Benlysta съдържа **белимумаб** (*моноклонално антитяло*). Белимумаб намалява броя на В-клетките в кръвта Ви, като блокира действието на BLyS, белтък който кара В-клетките да живеят по-дълго и е с повишени нива при хора с лупус.

Benlysta ще Ви бъде прилаган, заедно с обичайното Ви лечение за лупус.

2. Какво трябва да знаете, преди приложение на Benlysta

Да не се прилага Benlysta

- ако сте **алергични** към белимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
➔ **Посъветвайте се с Вашия лекар, ако това може да се отнася до Вас.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди приложение на Benlysta:

- ако имате **инфекция** в момента или такава, която продължава от дълго време, или ако често получавате инфекции (вижте точка 4). Вашият лекар ще реши дали може да Ви се прилага Benlysta
- ако планирате да **се ваксинирате** или сте се ваксинирали през последните 30 дни. Някои ваксини не трябва да се прилагат преди или по време на лечение с Benlysta
- ако лупусът Ви **засяга нервната система**
- ако сте **ХИВ положителен** или имате **ниски** нива на **имуноглобулини**
- ако имате или сте имали **хепатит В или С**
- ако Ви е правена **органна трансплантация, трансплантация на костен мозък или трансплантация на стволови клетки**
- ако сте имали **раково заболяване**
- ако някога сте получавали **тежък кожен обрив** или **белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата** след употребата на Benlysta.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някое от посочените по-горе се отнася до Вас.**

Депресия и самоубийство

По време на лечението с Benlysta са съобщавани депресия, мисли и опити за самоубийство, включително самоубийство. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали такива състояния. Ако почувствате появата на нови или влошаващи се симптоми по което и да е време:

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете до болница.**

Ако се почувствате депресиран или имате мисли за самонараняване или самоубийство, може да бъде полезно, ако кажете на Ваш роднина или близък приятел, и ги помолите да прочетат тази листовка. Можете да ги помолите да Ви кажат, ако забележат обезпокоителни промени във Вашето настроение или поведение.

Тежки кожни реакции

Във връзка с лечение с Benlysta са съобщавани синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза.

➔ **Спрете употребата на Benlysta и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, описани в точка 4.**

Наблюдавайте за важни симптоми

Хората, приемащи лекарства, които повлияват имунната система, може да са с повишен риск от инфекции, включително рядка, но сериозна мозъчна инфекция, наречена *прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия* (ПМЛ).

➔ **Прочетете информацията „Повишен риск от мозъчна инфекция“ в точка 4 на тази листовка.**

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вашият медицински специалист трябва да запише партидният номер на Benlysta в пациентската Ви документация. Вие може също да поискате да си напишете бележка с тази информация, в случай че Ви попитат в бъдеще за това.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при:

- деца на възраст под 5 години със СЛЕ
- деца и юноши (на възраст под 18 години) с активен лупусен нефрит.

Други лекарства и Benlysta

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте на лечение с лекарства, които повлияват имунната Ви система, включително всяко лекарство, което повлиява В-клетките (за лечение на ракови или възпалителни заболявания).

Употребата на такива лекарства в комбинация с Benlysta може да намали ефективността на имунната Ви система. Това може да повиши риска от сериозна инфекция.

Бременност и кърмене

Предотвратяване на бременност при жени, които биха могли да забременеят

- **Използвайте ефективен метод за предотвратяване на бременност**, докато сте на лечение с Benlysta и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.

Бременност

Приложението на Benlysta обикновено не се препоръчва, ако сте бременна.

- **Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна**, смятате че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще реши дали може да Ви се прилага Benlysta.
- **Ако забременеете**, докато сте на лечение с Benlysta, трябва да кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Вероятно Benlysta може да премине в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да прекъснете лечението с Benlysta, докато кърмите, или трябва да спрете да кърмите, докато сте на лечение с Benlysta.

Шофиране и работа с машини

Benlysta може да има странични ефекти, които могат да намалят способностите Ви да шофирате или да работите с машини.

Benlysta съдържа полисорбат 80

Benlysta 120 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор: Това лекарство съдържа 0,6 mg полисорбат 80 във всеки флакон.

Benlysta 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор: Това лекарство съдържа 2,0 mg полисорбат 80 във всеки флакон.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или Вашето дете има установени алергии.

Benlysta съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, така че практически не съдържа натрий. Benlysta обаче се смесва с разтвор, който съдържа натрий, преди да бъде приложен на Вас или на детето Ви. Говорете с Вашия лекар, ако Вие или детето Ви сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как се прилага Benlysta

Медицинска сестра или лекар ще Ви приложат Benlysta със система във вена (интравенозна инфузия), която трябва да изтече в продължение на един час.

Възрастни и деца (на и над 5 години)

Вашият лекар ще прецени каква е правилната доза в зависимост от телесното Ви тегло.

Препоръчителната доза е 10 mg за всеки килограм телесно тегло.

Benlysta обикновено се прилага на първия ден от лечението и след това след 14 и 28 дни. След този период, Benlysta обикновено се прилага веднъж на всеки 4 седмици.

Лекарства, давани преди инфузията

Вашият лекар може да реши да Ви даде лекарства, които помагат да се намалят инфузионните реакции, преди да Ви се приложи Benlysta. Това може да включва вид лекарства, наречени антихистамини и лекарства за предпазване от повишаване на температурата. Ще Ви проследяват внимателно и, ако развиете някакви реакции, те ще бъдат лекувани.

Спиране на лечението с Benlysta

Вашият лекар ще реши, ако трябва да спрете приложението на Benlysta.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на Benlysta и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми на тежка кожна реакция:

- червеникави петна по тялото, наподобяващи мишена или кръгли, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по половите органи и очите. Тези тежки кожни обриви може да бъдат предшествани от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза). Тези нежелани реакции са съобщавани с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Алергични реакции – незабавно потърсете медицинска помощ

Benlysta може да причини реакция към инфузията или алергична реакция (*реакция на свръхчувствителност*).

Това са чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека). В редки случаи те могат да бъдат тежки (нечести, засягащи до 1 на 100 човека) и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези тежки реакции е по-вероятно да възникнат в деня на Вашето първо или второ приложение на Benlysta, но могат да бъдат забавени във времето и да настъпят няколко дни след това.

Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, или да отидете в спешното отделение на най-близката болница, ако получите някой от следните симптоми на алергична реакция или инфузионна реакция:

- подуване на лицето, устните, устата или езика
- хрипове, проблеми с дишането или недостиг на въздух
- обрив
- сърбящи надигнати обриви или копривна треска

Рядко, по-малко тежки забавени във времето реакции към Benlysta могат също да настъпят обикновено 5 до 10 дни след инфузията.

Те включват симптоми като обрив, гадене, умора, мускулни болки, главоболие или оток на лицето.

Ако получите тези симптоми, особено ако получите заедно два или повече от тях:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Инфекции

Приложението на Benlysta може да увеличи вероятността от поява на инфекции при Вас, включително инфекция на уринарния тракт и дихателните пътища, по-малките деца може да са изложени на повишен риск. Те са много чести и могат да засегнат повече от 1 на 10 човека. Някои инфекции могат да бъдат тежки и могат по изключение да причинят смърт.

Ако получите някои от следните симптоми на инфекция:

- треска и/или тръпки
- кашлица, проблеми с дишането
- диария, повръщане
- усещане за парене при уриниране, често уриниране
- топла, зачервена или болезнена кожа или възпаление по тялото Ви.

➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.**

Депресия и самоубийство

Съобщавани са случаи на депресия, мисли и опити за самоубийство по време на лечението с Benlysta. Депресия може да засегне до 1 на 10 човека, мисли и опити за самоубийство може да засегнат до 1 на 100 човека. Ако се чувствате депресиран, имате мисли за самонараняване или други тъжни мисли, или ако сте депресиран и забележите, че се чувствате по-зле или при Вас се появят нови симптоми:

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете до болница.**

Повишен риск от мозъчна инфекция

Лекарствата, които отслабват имунната Ви система, като Benlysta, могат да Ви изложат на по-висок риск от получаване на рядка, но сериозна животозастрашаваща мозъчна инфекция, наречена *прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия* (ПМЛ).

Симптомите на ПМЛ включват:

- загуба на памет
- затруднено мислене
- затруднения в говора или ходенето
- загуба на зрение.

➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате който и да е от тези симптоми или подобни проблеми, които са продължили няколко дни.**

Ако имате тези симптоми от преди да започнете лечение с Benlysta:

➔ **Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако забележите каквито и да са промени в тези симптоми.**

Други възможни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

Те може да засегнат **повече от 1 на 10 души:**

- бактериални инфекции (*вижте по-горе „Инфекции“*).

Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 10 души:**

- повишена температура или треска
- сърбящ надигнат обрив (копривна треска), кожен обрив
- нисък брой на белите кръвни клетки (може да бъде установен при кръвни изследвания)
- инфекция на носа, гърлото или стомаха
- болка в ръцете или стъпалата

- мигрена
- гадене, диария.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Benlysta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Benlysta

- Активното вещество е белимумаб.
Всеки флакон от 5 ml съдържа 120 mg белимумаб.
Всеки флакон от 20 ml съдържа 400 mg белимумаб.
След приготвяне разтворът съдържа 80 mg белимумаб на милилитър.
- Другите съставки са лимонена киселина монохидрат (E 330), натриев цитрат (E 331), захароза и полисорбат 80 (E 433). За допълнителна информация относно съдържанието на полисорбат 80 и натрий вижте точка 2.

Как изглежда Benlysta и какво съдържа опаковката

Benlysta е бял до почти бял прах за инфузионен разтвор в стъклен флакон със силиконизирана гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба – разтваряне, разреждане и приложение

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

1) Как се разтваря Benlysta

Разтварянето и разреждането трябва да се провеждат при асептични условия.

Флаконът трябва да се остави на стайна температура (15 °C до 25 °C) за 10 до 15 минути, за да се затопли.

Препоръчва се използване на игла 21 G – 25 G при пробиване на запушалката на флакона за разтваряне и разреждане.

ВНИМАНИЕ: Флаконите от 5 ml и 20 ml се разтварят с различно количество разредител. Вижте по-долу:

Флакон от 120 mg

Флаконът 120 mg Benlysta за еднократна употреба се разтваря с 1,5 ml вода за инжекции, за да се получи крайна концентрация 80 mg/ml белимуаб.

Флакон от 400 mg

Флаконът 400 mg Benlysta за еднократна употреба се разтваря с 4,8 ml вода за инжекции, за да се получи крайна концентрация 80 mg/ml белимуаб.

Количество Benlysta	Размер на флакона	Обем на разредителя	Крайна концентрация
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Струята вода за инжекции трябва да се насочи към стената на флакона, за да се ограничи до минимум образуването на пяна. Внимателно въртете флакона 60 секунди. Оставете флакона на стайна температура (15 °C до 25 °C) по време на разтварянето, внимателно въртейки флакона по 60 секунди на всеки 5 минути до разтваряне на праха. Не разклащайте. Разтварянето обикновено е пълно 10 до 15 минути след добавяне на водата, но може да отнеме и до 30 минути. Пазете приготвения разтвор от слънчева светлина.

Ако за разтваряне на Benlysta се използва механичен уред за разтваряне, не трябва да се надвишават 500 оборота в минута и флаконът не трябва да се върти повече от 30 минути.

2) Преди да разредите Benlysta

След като разтварянето е напълно приключило, разтворът трябва да е опалесциращ и безцветен до бледожълт, без видими частици. Наличието на малки въздушни мехурчета обаче е очаквано и приемливо.

Флакони от 120 mg

След разтваряне от всеки флакон от 5 ml може да се изтегли разтвор с обем 1,5 ml (отговарящ на 120 mg белимумаб).

Флакони от 400 mg

След разтваряне от всеки флакон от 20 ml може да се изтегли разтвор с обем 5 ml (отговарящ на 400 mg белимумаб).

3) Как се разрежда инфузионният разтвор

Разтвореният лекарствен продукт се разрежда до обем 250 ml с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат. При пациенти с телесно тегло по-малко от или равно на 40 kg, може да се обмисли употребата на инфузионни сакове с обем 100 ml от тези разреждатели, при условие, че получената концентрация на белимумаб в инфузионния сак не надвишава 4 mg/ml.

Интравенозни разтвори на 5 % глюкоза са несъвместими с Benlysta и не трябва да се използват.

От инфузионен сак или бутилка с 250 ml (или 100 ml) инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат изтеглете и изхвърлете обем, равен на обема приготвен разтвор на Benlysta, необходим за дозата на пациента. След това прибавете необходимия обем разтвор Benlysta в инфузионния сак или бутилка.

Внимателно обърнете сака или бутилката, за да смесите разтвора. Неизползваният разтвор от флакона трябва да се изхвърли.

Преди приложение проверете визуално разтвора на Benlysta за наличие на видими частици и отклонения във външния вид и цвета. В случай че се наблюдават такива, изхвърлете разтвора.

След разтварянето с вода за инжекции, ако не се използва веднага, приготвеният разтвор трябва да се предпазва от директна слънчева светлина и да се съхранява в хладилник при 2 °C до 8 °C. Разтворите на Benlysta, получени след разреждане в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) или Ringer лактат, може да се съхраняват при 2 °C до 8 °C или на стайна температура (15 °C до 25 °C).

Общото време от разтварянето на Benlysta до завършване на инфузията трябва да не надвишава 8 часа.

4) Как се прилага разределеният разтвор

Benlysta се прилага чрез инфузия с продължителност 1 час.

Benlysta не трябва да се прилага чрез инфузия едновременно през един и същ венозен достъп с други средства.

Не са наблюдавани несъвместимости между Benlysta и инфузионните сакове от поливинилхлорид или полиолефин.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционално PASS за горепосочените лекарствени продукти, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни от окончателния доклад от PASS PRAC счита, че има основание за промени в продуктовата информация и в условията на разрешението за употреба, включващи премахване на текста за допълнително наблюдение и черния триъгълник от продуктовата информация, и на информацията за постмаркетинговото проучване за безопасност от Приложение II.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването за горепосочените лекарствени продукти CHMP счита, че съотношението полза/риск за тези лекарствени продукти е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP счита, че трябва да има промяна на условията на разрешенията за употреба на горепосочените лекарствени продукти.