

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 200 mg süstelahus pen-süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 200 mg belimumabi.

Belimumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetaja rakuliinis (NS0).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pen-süstel sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (süstelahus)

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 6.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Benlysta on näidustatud kasutamiseks täiendava ravina 5 aastastele ja vanematele patsientidele, kellel esineb aktiivne, autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ning haiguse aktiivsus on standardravile vaatamata kõrge (nt positiivne anti-dsDNA ja komplemendi madal sisaldus) (vt lõik 5.1).

Benlysta on näidustatud aktiivse, autoantikehad positiivse süsteemne erütematoosse luupus täiendavaks raviks 5-aastastele ja vanematele patsientidele, kui haiguse aktiivsus püsib standardraviga kõrge (nt positiivne anti-dsDNA ja komplemendi madal sisaldus) (vt lõik 5.1).

Benlysta on näidustatud kasutamiseks koos immunosupressiivse foonraviga täiskasvanud patsientidel, kellel on aktiivne luupusnefriit (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Benlysta on näidustatud aktiivse luupusnefriidi raviks koos immunosupressiivse foonraviga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Benlysta on näidustatud koos immunosupressiivse foonraviga aktiivse luupusnefriidi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Benlysta'ga peab alustama ja jälgima süsteemse erütematoosse luupuse (*systemic lupus erythematosus*, SLE) diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Benlysta esimene subkutaanne süste on soovitatav teha tervishoiutöötaja järelevalve all tingimustes, kus on vajadusel käepärast piisavad vahendid ülitundlikkusreaktsioonide raviks. Tervishoiutöötaja peab õpetama subkutaanse süstimise tehnikat ning teavitama patsienti ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest (vt lõik 4.4). Benlysta't võib süstida patsient ise või tema abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv.

Alla 10-aastastele patsientidele peab Benlysta't pen-süstlist manustama tervishoiutöötaja või väljaõppinud hooldaja.

Annustamine

SLE

Patsiendi seisundit tuleb pidevalt hinnata. Kui 6-kuulise ravi järel haiguse kontroll ei parane, tuleb kaaluda Benlysta'ga ravi lõpetamist.

Täiskasvanud

Soovitatav annus on 200 mg üks kord nädalas, manustatuna subkutaanselt. Annus ei sõltu kehakaalust (vt lõik 5.2).

Lapsed ja noorukid (vanuses 5 kuni 18 aasta)

Soovitatav subkutaanne annus põhineb kehakaalul (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Kehakaal	Soovistuslik annus
≥ 50 kg	200 mg üks kord nädalas
30 kuni < 50 kg	200 mg iga 10 päeva tagant
15 kuni < 30 kg	200 mg iga 2 nädala tagant

Luupusnefriit

Täiskasvanud

Patsientidel, kes alustavad ravi Benlysta'ga aktiivse luupusnefriidi tõttu, on soovitatav annustamisskeem 400 mg (kaks 200 mg süsti) üks kord nädalas 4 annust, seejärel edaspidi 200 mg üks kord nädalas. Patsientidel, kes jätkavad ravi Benlysta'ga aktiivse luupusnefriidi tõttu, on soovitatav annus 200 mg üks kord nädalas. Benlysta't kasutatakse koos kortikosteroidide ja mükofenolaadi või tsüklofosfamiidiga induktsioonraviks või mükofenolaadi/asatiopriiniga säilitusraviks. Patsiendi seisundit tuleb pidevalt hinnata.

Vahelejäänud annused

Kui annus ununeb manustamata, on soovitatav see manustada niipea kui võimalik. Seejärel võivad patsiendid jätkata ravimi süstimist tavalisel manustamispäeval või alustada uut raviskeemi alates unustatud annuse manustamise päevast.

Manustamispäeva muutmine

Kui patsient soovib muuta raviskeemis manustamispäeva, võib uue annuse manustada uuel eelistatud nädalapäeval. Seejärel võib patsient sellest päevast alates jätkata uut raviskeemi, isegi kui manustamisintervall on ajutiselt lühem kui tavaliselt.

Üleminek intravenoosselt subkutaansele manustamisele

SLE

Kui SLE patsient viiakse üle Benlysta intravenoosselt manustamiselt subkutaansele manustamisele, tuleb esimene subkutaanne süste teha 1...4 nädalat pärast viimast intravenoosset annust (vt lõik 5.2).

Luupusnefriit

Kui luupusnefriidiga patsient viiakse üle Benlysta intravenoosselt manustamiselt subkutaansele manustamisele, tuleb soovitatavalt esimene 200 mg subkutaanne süste teha 1...2 nädalat pärast viimast intravenoosset annust. Selline üleminek peab toimuma mis tahes ajal pärast seda, kui patsient on saanud esimesed kaks intravenoosset annust (vt lõik 5.2).

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed ≥ 65 -aastaste patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Benlysta't tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega. Annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Belimumabi kasutamist on uuritud väikesel arvul neerukahjustusega SLE patsientidel. Olemasolevate andmete põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse korral vaja annust muuta. Andmete puudumise tõttu peab siiski olema ettevaatlik raske neerukahjustusega patsientide ravimisel (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Benlysta'ga eriuuringuid läbi viidud. Maksakahjustusega patsiendid ei vaja tõenäoliselt annuse muutmist (vt lõik 5.2).

Lapsed

SLE

Benlysta subkutaanse manustamise ohutus ja efektiivsus alla 5-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Luupusnefriit

Benlysta subkutaanse manustamise ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pen-süstlit kasutatakse ainult subkutaaneks süstimiseks. Soovitatavad süstekohad on kõhu- ja reiepiirkond. Kui patsient süstib ravimit samasse piirkonda, peab iga süste korral kasutama erinevat süstekohta; süstet ei tohi kunagi teha piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või esineb verevalum. Kui 400 mg annus manustatakse samasse süstekohta, siis on soovitatav teha kaks eraldi 200 mg süstet vähemalt 5 cm vahega (ligikaudu 2 tolli).

Benlysta subkutaanse manustamise põhjalik juhend pen-süstli kasutamisel on toodud pakendi infolehe lõpus (vt „Üksikasjalik juhend“).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Järgmistes patsiendirühmades ei ole Benlysta kasutamist uuritud ning seda ei soovitata:

- raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus;
- HIV;
- anamneesis või praegu esinev B- või C-hepatiit;
- hüpogammaglobulineemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) või IgA puudulikkus ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$);
- anamneesis elundisiirdamine või vereloome tüvirakkude/luuüdi siirdamine või neerusiirdamine.

Kasutamine koos B-rakkude vastu suunatud raviga

Olemasolevad andmed ei toeta rituksimabi ja Benlysta koosmanustamist SLE patsientidel (vt lõik 5.1). Benlysta kasutamisel koos B-rakkude vastu suunatud muu raviga peab olema ettevaatlik.

Ülitundlikkus

Benlysta subkutaanse või intravenoosse manustamisega seoses võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, mis võivad olla rasked ja lõppeda surmaga. Raskekujulise reaktsiooni tekkimisel tuleb Benlysta manustamine katkestada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.2). Ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk on suurim pärast esimest kahte annust; siiski peab selle ohuga arvestada iga manustamise puhul. Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on esinenud allergiat mitmete ravimite suhtes või väljendunud ülitundlikkust. Täheldatud on ka kliiniliselt oluliste reaktsioonide kordumist pärast sümptomite esialgset sobivat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsiente peab teavitama sellest, et ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida ravimi manustamise päeval või sellele järgnevatel päevadel, samuti peab patsiente informeerima võimalikest nähtudest ja sümptomitest ning nende kordumise võimalusest. Nimetatud sümptomite ilmnemisel vajab patsient kohest arstiabi. Patsiendile peab olema kättesaadav pakendi infoleht. Täheldatud on ka hilist tüüpi mitteägedaid ülitundlikkusreaktsioone, mille sümptomiteks olid näiteks lööve, iiveldus, väsimus, lihasevalu, peavalu ja näo turse.

Ravimi intravenoosse manustamise kliinilistes uuringutes olid tõsisteks infusiooniga seotud ja ülitundlikkusreaktsioonideks anafülaktiline reaktsioon, bradükardia, hüpotensioon, angioödeem ja hingeldus. Palun vt Benlysta infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimi omaduste kokkuvõte (lõik 4.4).

Infektsioonid

Belimumabi toimemehhanismi tõttu võib luupusega täiskasvanutel ja lastel suurened risk infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide tekkeks ja noorematel lastel võib olla risk väiksem. Kontrolliga kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide esinemissagedus Benlysta ja platseebo rühmades sarnane, siiski esines surmaga lõppenud infektsioone (nt pneumoonia ja sepsis) sagedamini Benlystat saavatel patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Benlystaga tuleb kaaluda pneumokokivastast vaksineerimist. Ravi Benlystaga ei tohi alustada aktiivse raske infektsiooniga (sh raske kroonilise infektsiooniga) patsientidel. Arstid peavad hoolikalt kaaluma, kas Benlysta kasutamisest saadav kasu korduva infektsiooniga patsientidel kaalub

üles võimalikud riskid. Arstid peavad soovitama patsientidel, kellel tekivad infektsiooninähud, võtta ühendust oma arstiga. Patsiente, kellel tekib infektsioon ravi ajal Benlysta'ga, peab hoolikalt jälgida ning tõsiselt kaaluda immunosupressiivse ravi (sh ravi Benlystaga) katkestamist kuni infektsiooni taandumiseni. Benlysta kasutamisega seotud riskid aktiivse või latentse tuberkuloosiga patsientidel on teadmata.

Depressioon ja suitsidaalsus

Kontrolliga kliinilistes intravenoosse ja subkutaanse manustamise uuringutes teatati psühhiaatrilistest häiretest (depressioon, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine, sh suitsiidid) sagedamini Benlysta't saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Enne Benlysta'ga ravi alustamist peavad arstid hindama depressiooni- ja suitsiidiriski patsiendi varaema haigusloo ja praeguse psühhiaatrilise seisundi põhjal ning jätkama patsientide jälgimist ravi ajal. Arstid peavad patsiente (ja hooldajaid, kui see on asjakohane) juhendama, et uute või süvenevate psühhiaatriliste sümptomite tekkimisel tuleb võtta ühendust tervishoiutöötajaga. Selliste sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Masked nahareaktsioonid

Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Patsiente tuleb teavitada SJS-i ja TEN-i nähtudest ja sümptomitest ning neid nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb Benlysta kasutamine otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi. Kui patsiendil on Benlysta kasutamise ajal tekkinud SJS või TEN, ei tohi sellel patsiendil ravi Benlysta'ga mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Benlysta kasutamisel SLE raviks on kirjeldatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) teket. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsiendid ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid või nähud). Patsiente tuleb jälgida kõikide uute või süvenevate sümptomite või nähtude suhtes ning nimetatud sümptomite/nähtude tekkimisel tuleb kaaluda suunamist neuroloogi konsultatsioonile ja vajalike meetmete rakendamist PML-i diagnoosimiseks vastavalt kliinilisele vajadusele. PML-i kahtluse korral tuleb immunosupressantravi, sealhulgas Benlysta manustamine katkestada kuni selle diagnoosi välistamiseni. Kui PML leiab kinnitust, tuleb immunosupressantravi, sealhulgas ravi Benlysta'ga lõpetada.

Immuniseerimine

Elusvaktsiine ei tohi manustada 30 päeva jooksul enne Benlysta manustamist või Benlysta manustamise ajal, sest selle kliiniline ohutus ei ole kindlaks tehtud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarse ülekandumise kohta elusvaktsiine saanud isikutelt Benlysta't saavatele patsientidele.

Ravimi toimemehhanismi tõttu võib belimumab mõjutada immuunvastust. Kuid 23-valentse pneumokokkvaktsiini suhtes tekkivat immuunvastust hindavas väikeses uuringus oli üldine immuunvastus erinevate serotüüpide suhtes Benlysta't saavatel SLE patsientidel sarnane võrreldes vaktsineerimise ajal standardset immunosupressiivset ravi saanud patsientidega. Puuduvad piisavad andmed järelduste tegemiseks teiste vaktsiinide suhtes tekkiva immuunvastuse kohta.

Piiratud hulgal saadud andmed näitavad, et Benlysta ei mõjuta oluliselt enne selle manustamist saadud immuniseerimiste suhtes tekkinud immuunvastuse püsimist. Ühes lisauuringus leiti, et väikesel rühmal patsientidel, kes olid eelnevalt saanud teetanuse, pneumokoki või gripi vastast vaktsiini, püsis kaitsev tiiter pärast ravi Benlysta'ga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

Immunomoduleerivate ravimite, sh Benlysta toimet võib suurendada risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks. Ettevaatlik peab soovitatavalt olema kaaludes Benlysta-ravi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja, või kaaludes ravi jätkamist patsientidel, kellel tekib pahaloomuline kasvaja. Viimase viie aasta jooksul esinenud pahaloomulise kasvaja patsiente ei ole uuritud, erandiks on basaali- või soomusrakuline nahavähk või emakakaelavähk, mis on täielikult eemaldatud või adekvaatselt ravitud.

Polüsorbaat 80 sisaldus

See ravim sisaldab polüsorbaati 80 (vt lõik 2), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumis sisaldus

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on praktiliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vivo koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Kroonilise põletiku korral pärsib teatud tsütokiinide taseme tõus mõnede CYP450 ensüümide moodustumist. Ei ole teada, kas belimumab võib olla selliste tsütokiinide kaudne modulaator. Ei saa välistada CYP aktiivsuse kaudse vähenemise riski belimumabi toimet. Belimumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleks terapeutilist jälgimist kaaluda patsientide puhul, kes saavad ravi CYP substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks ja mille annust kohandatakse individuaalselt (nt varfariin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad Benlysta'ga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Benlysta kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Peale oodatava farmakoloogilise toime ehk B-rakkude arvu vähenemise ei näita ahvidega läbi viidud loomkatset otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Benlysta't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Benlysta eritub rinnapiima või imendub pärast suu kaudu manustamist süsteemselt. Belimumabi on siiski leitud emaste ahvide piimast, kellele manustati 150 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel.

Kuna ema antikehad (IgG) erituvad rinnapiima, on soovitatav teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Benlysta'ga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed belimumabi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole nõuetekohaselt hinnatud mõju meeste ja naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Belimumabi farmakoloogiliste omaduste alusel ei ole oodata kahjulikku mõju nendele tegevustele. Patsiendi sooritusvõime hindamisel sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi ning on soovitatav arvestada patsiendi kliinilist seisundit ja Benlysta kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Belimumabi ohutust SLE patsientidel on hinnatud kolmes registratsiooniaegses platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus ja ühes järgnevas piirkondlikus platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus, ühes platseebokontrolliga subkutaanse manustamise uuringus ning kahes turuletulekujärgses platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus; ohutust luupusnefriidiga patsientidel on hinnatud ühes platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus.

Järgnevas tabelis toodud andmed on saadud Benlysta intravenoosel manustamisel 674-le SLE patsiendile kolmes registratsiooniaegses kliinilises uuringus ja 470-le patsiendile järgnevas platseebokontrolliga uuringus (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ühe tunni jooksul päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda iga 28 päeva järel 52 nädala jooksul) ning 556-lt SLE patsiendilt, kes said Benlysta't subkutaanselt (annuses 200 mg üks kord nädalas kuni 52 nädala jooksul). Esitatud ohutusandmed sisaldavad mõnedelt SLE patsientidelt pärast 52. nädalat saadud andmeid. Toodud andmed on saadud lisaks 224-lt aktiivse luupusnefriidiga patsiendilt, kes said Benlysta't intravenooselt (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta kuni 104 nädala jooksul). Lisatud on ka turuletulekujärgsetel teadetel põhinevad andmed.

Enamik patsiente said ka ühte või enam järgnevalt loetletud samaaegset SLE ravi: kortikosteroidid, immunomoduleerivad ravimid, malaariavastased ravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

Kõrvaltoimeid kirjeldati 84%-l Benlysta'ga ravitud ja 87%-l platseebot saanud patsientidest. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime ($\geq 5\%$ -l SLE patsientidest, kes said Benlysta't pluss tavaravi, ning esinemissagedusega $\geq 1\%$ rohkem kui platseebo puhul) oli nasofarüingiiit. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli Benlysta'ga ravitud patsientide seas 7% ja platseebot saanud patsientide seas 8%.

Kõige sagedamini tekkinud kõrvaltoimed ($> 5\%$ -l aktiivse luupusnefriidiga patsientidest, kes said Benlysta't pluss tavaravi) olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid ja vöötohatis. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli Benlysta'ga ravitud patsientide seas 12,9% ja platseebot saanud patsientide seas 12,9%.

Ranked nahareaktsioonid: Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kasutatud esinemissageduse kategooriad on järgmised:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esitatud on mõlema ravimvormi puhul täheldatud suurim esinemissagedus.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime(d)
Infektsioonid ja infestatsioonid ¹	Väga sage	Bakteriaalsed infektsioonid, nt bronhiit, kuseteede infektsioon
	Sage	Viiruslik gastroenteriit, farüingiit, nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid ²
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
	Harv	Hilist tüüpi mitteägedad ülitundlikkusreaktsioonid
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon
	Aeg-ajalt	Suitsidaalne käitumine, suitsiidimõtted
Närvisüsteemi häired	Sage	Migreen
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Süstekohta reaktsioonid ³ , urtikaaria, lööve
	Aeg-ajalt	Angioödeem
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid ² , palavik

¹ Lisateavet saate „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4 „Infektsioonid“.

² „Ülitundlikkusreaktsioonid“ hõlmavad terminite rühma (sh anafülaksia) ja võivad avalduda erinevate sümptomitena, sealhulgas hüpotensiooni, angioödeemi, urtikaaria või muu lööbe, sügeluse ja hingeldusena. „Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid“ hõlmavad terminite rühma ja võivad avalduda erinevate sümptomitena, sealhulgas bradükardia, lihasevalu, peavalu, lööbe, urtikaaria, palaviku, hüpotensiooni, hüpertensiooni, pearingluse ja liigesevaluna. Nähtude ja sümptomite kattumise tõttu ei ole kõikidel juhtudel võimalik eristada ülitundlikkusreaktsioone ja infusiooni või süstimisega seotud süsteemseid reaktsioone.

³ Kehtib ainult subkutaanse ravimvormi kohta.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt esitatud andmed on saadud kolmest registratsioonieelsest intravenoosse manustamise kliinilisest uuringust (ainult 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosne annus) ja subkutaanse

manustamise kliinilisest uuringust. „Infektsioonid“ ja „Psühhiaatrilised häired“ sisaldavad ka turuletulekujärgsest uuringust saadud andmeid.

Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid ja ülitundlikkus: Infusiooni või süstimisega seotud süsteemseid reaktsioone ja ülitundlikkust on üldjuhul täheldatud ravimi manustamise päeval, kuid ägedad ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida ka mitmeid päevi pärast ravimi manustamist. Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on esinenud allergiat mitmete ravimite suhtes või väljendunud ülitundlikkusreaktsioone.

Intravenoosse manustamise järgse 3 päeva jooksul esinenud infusiooniga seotud reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli Benlysta't saanud rühmas 12% ja platseebot saanud rühmas 10%; püsivat ravi lõpetamist vajasisid vastavalt 1,2% ja 0,3%.

Süstimisjärgsete süsteemsete reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus 3 päeva jooksul pärast subkutaanset manustamist oli Benlysta't saanud rühmas 7% ja platseebot saanud rühmas 9%. Subkutaanselt manustatud Benlysta'ga seotud ja ravi alalist lõpetamist vajanud kliiniliselt olulistest ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 0,2%-l Benlysta't saanud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil.

Infektsioonid: Ravimi intravenoosse ja subkutaanse manustamise registreerimiseelsetes SLE uuringutes oli infektsioonide üldine esinemissagedus nii Benlysta't kui platseebot saanud rühmas 63%. Infektsioonid, mida esines vähemalt 3%-l Benlysta't saanud patsientidest ja vähemalt 1% võrra sagedamini kui platseebo puhul, olid ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, bronhiit ja bakteriaalne kuseteede infektsioon. Tõsiseid infektsioone esines 5%-l patsientidest nii Benlysta't kui platseebot saanud rühmas; tõsised oportunistlikud infektsioonid moodustasid nendest vastavalt 0,4% ja 0%. Ravi lõpetamiseni viinud infektsioonid tekkisid 0,7%-l Benlysta'ga ravitud ja 1,5%-l platseebot saanud patsientidest. Mõned infektsioonid olid rasked või lõppesid surmaga.

Teavet SLE-ga lastel täheldatud infektsioonide kohta vt allpool lõigust „Lapsed“.

Luupusnefriidi uuringus said patsiendid standardset foonravi (vt lõik 5.1) ja üldine infektsioonide esinemissagedus oli 82% Benlysta't saanud rühmas võrreldes 76%-ga platseebot saanud rühmas. Tõsiseid infektsioone tekkis 13,8%-l patsientidest Benlysta rühmas ja 17,0%-l patsientidest platseeborühmas. Surmaga lõppenud infektsioone esines 0,9%-l (2/224) Benlysta't saanud ja 0,9%-l (2/224) platseebot saanud patsientidest.

Randomiseeritud, topeltpimedas, 52 nädalat kestvas turuletulekujärgses SLE ohutusuuringus (BEL115467), kus täiskasvanutel hinnati suremust ja spetsiifilisi kõrvalnähte, esines raskeid infektsioone 3,7%-l Benlysta'ga ravitud patsientidest (10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt) võrreldes 4,1%-ga platseeborühmas. Surmaga lõppevaid infektsioone (nt pneumoonia ja sepsis) oli 0,45% (9/2002) Benlysta rühmas võrreldes 0,15%-ga (10/2001) platseebo rühmas, samas oli üldsuresus vastavalt 0,50% (10/2002) ja 0,40% (8/2001). Enamik surmaga lõppenud infektsioonidest tekkis esimese 20 nädala jooksul, kui patsiente raviti Benlysta'ga.

Psühhiaatrilised häired: Registratsioonieelsetes intravenoosse manustamise SLE kliinilistes uuringutes teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 1,2%-l (8/674) 10 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta'ga ravitud ja 0,4%-l (3/675) platseebot saanud patsientidest. Rasket depressiooni kirjeldati 0,6%-l (4/674) 10 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta'ga ravitud ja 0,3%-l (2/675) platseebot saanud patsientidest. Benlysta'ga ravitud patsientide seas täheldati kahte suitsiidijuhtu (sealhulgas ühte 1 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta kasutamisel).

Turuletulekujärgses SLE uuringus teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 1,0%-l (20/2002) Benlysta'ga ravitud ja 0,3%-l (6/2001) platseebot saanud patsientidest. Rasket depressiooni kirjeldati 0,3%-l (7/2002) Benlysta'ga ravitud ja < 0,1%-l (1/2001) platseebot saanud patsientidest. Tõsiste suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise või ilma suitsiidikavatsuseta enesevigastamise üldine

esinemissagedus oli 0,7% (15/2002) Benlysta't saanud patsientidel ja 0,2% (5/2001) platseeborühmas. Suitsiidijuhtudest ei teatatud kummaski rühmas.

Ülalloetletud intravenoosse manustamise SLE uuringutest ei jäetud välja psühhiaatriliste häirete anamneesiga patsiente.

Subkutaanse manustamise SLE kliinilises uuringus, kust jäeti välja psühhiaatriliste häirete anamneesiga patsiendid, teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 0,2%-l (1/556) Benlysta'ga ravitud patsientidest ning mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Kummaski rühmas ei teatatud rasketest depressiooniga seotud juhtumitest ega suitsiididest.

Leukopeenia: Kõrvaltoimena kirjeldatud leukopeenia esinemissagedus SLE patsientidel oli Benlysta rühmas 3% ja platseeborühmas 2%.

Süstekoha reaktsioonid: Ravimi subkutaanse manustamise SLE uuringus oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 6,1% (34/556) ja 2,5% (7/280) vastavalt Benlysta't ja platseebot saanud patsientidel. Need süstekoha reaktsioonid (kõige sagedamini valu, punetus, verevalum, sügelus ja induratsioon) olid kerge kuni keskmise raskusega. Enamiku puhul ei olnud vaja ravi lõpetada.

Lapsed

Laste kõrvaltoimete profiil põhineb ühel subkutaansel ja ühel intravenoosel uuringul.

52-nädalases avatud uuringus, kus 25 SLE-ga last (vanuses 10 kuni 17 aastat) said subkutaanselt Benlystat täiskasvanutega võrreldava annusega (200 mg/kg kindlaksmääratud annustamisintervalliga, samaaegsete ravimeetodite taustal), oli Benlysta subkutaanselt saanud laste ohutusprofiil kooskõlas belimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

52-nädalases platseebokontrolliga uuringus, kus 53 SLE-ga patsienti (vanuses 6 kuni 17 aastat) said Benlystat (10 mg/kg kehakaalu kohta intravenooselt 0., 14., 28. päeval ja seejärel iga 28 päeva järel, samaaegsete ravimeetodite taustal), ei täheldatud 12-aastastel ja vanematel lastel (n = 43) uusi ohusignaale. Ohutusandmed alla 12-aastaste laste (n = 10) kohta on piiratud.

Infektsioonid

5 kuni 11-aastaste rühm: infektsioone teatati 8-l 10-st Benlystat intravenooselt saanud patsiendist ja 3-l 3-st platseebot saanud patsiendist ning tõsiseid infektsioone teatati 1-l 10-st Benlystat intravenooselt saanud patsiendist ja 2-l 3-st platseebot saanud patsiendist (vt lõik 4.4).

12 kuni 17-aastaste rühm: infektsioone teatati 22-l 43-st Benlystat intravenooselt saanud patsiendist ja 25-l 37-st platseebot saanud patsiendist ning tõsiseid infektsioone teatati 3-l 43-st Benlystat intravenooselt saanud patsiendist ja 3-l 37-st platseebot saanud patsiendist. Avatud jätku-uuringus esines üks surmaga lõppenud infektsioon patsiendil, kes sai Benlystat intravenooselt.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Benlysta üleannustamise kliiniline kogemus on piiratud. Üleannustamisjuhtudega seoses kirjeldatud kõrvaltoimed on olnud kooskõlas belimumabi puhul oodatuga.

Inimestele on veeniinfusiooni teel manustatud kaks kuni 20 mg/kg kehakaalu kohta annust 21-päevase vahega, kusjuures kõrvaltoimete esinemissagedus ega raskus ei suurenenud 1, 4 või 10 mg/kg kehakaalu kohtaannustega võrreldes.

Tahtmatu üleannustamise korral tuleb patsienti hoolega jälgida ning vajadusel alustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG04

Toimemehhanism

Belimumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha, mis on spetsiifiline lahustuva inimese B-lümfotsüüte stimuleeriva valgu suhtes (BLyS, nimetatakse ka BAFF ja TNFSF13B). Belimumab blokeerib lahustuva BLyS'i, mis on vajalik B-rakkude ellujäämiseks, seondumise oma retseptoritega B-rakkudel. Belimumab ei seonu otseselt B-rakkudega, kuid seondudes BLyS'iga, pärsib belimumab B-rakkude, sh autoreaktiivsete B-rakkude ellujäämist ning vähendab B-rakkude diferentseerumist immuunglobuliine produtseerivateks plasmarakkudeks.

SLE ja teiste autoimmuunhaigustega patsientidel on BLyS'i tase kõrgeenenud. Esineb seos BLyS'i plasmasisalduse ja SLE haiguse aktiivsuse vahel. BLyS'i taseme suhteline roll SLE patofüsioloogias ei ole täielikult kindlaks tehtud.

Farmakodünaamilised toimed

Benlysta't saanud SLE patsientidel oli 52. nädalal IgG taseme mediaan vähenenud 11% võrreldes 0,7% suurenemisega platseebot saanud patsientidel.

Ravieelse anti-dsDNA antikehade leiuga patsientide seas oli anti-dsDNA antikehade taseme mediaan 52. nädalal vähenenud 56% Benlysta't saanud patsientidel ja 41% platseebot saanud patsientidel. Ravieelse anti-dsDNA antikehade leiuga patsientide seas oli 18%-l Benlysta'ga ravitud patsientidest 52. nädalaks anti-dsDNA antikehade leid muutunud negatiivseks, vastav näitaja platseeborühmas oli 15%.

Komplemendi madala sisaldusega SLE patsientide seas täheldati 52. nädalal C3 ja C4 sisalduse normaliseerumist vastavalt 42%-l ja 53%-l Benlysta't saanud ning 21%-l ja 20%-l platseebot saanud patsientidest.

Benlysta toimel oli 52. nädalal oluliselt vähenenud tsirkuleerivate B-rakkude üldarv, ülemineku staadiumis olevate, naiivsete ja SLE B-rakkude ning samuti plasmarakkude arv. Naiivsete ja ülemineku staadiumis olevate B-rakkude, samuti SLE B-rakkude vähenemist täheldati juba 8. nädalal. Mälurakkude arv esialgu suurenes ning vähenes 52. nädalaks aeglaselt algväärtuste poole.

Kontrollita SLE jätku-uuringus hinnati B-rakkude ja IgG vastust pikaajalisele intravenoossele Benlysta-ravile. Pärast 7 ja pool aastat kestnud ravi (sealhulgas 72-nädalane põhiuuring) täheldati erinevate B-rakkude alarühmade märkimisväärsset ja püsivat vähenemist, mille tulemuseks oli naiivsete B-rakkude 87%, mälu-B-rakkude 67%, aktiveeritud B-rakkude 99% ja plasmarakkude 92% vähenemise mediaan pärast enam kui 7 aastat kestnud ravi. Ligikaudu 7 aastat hiljem täheldati IgG taseme 28% vähenemise mediaani, kus 1,6%-l uuritavatest tekkis IgG taseme langus alla 400 mg/dl. Uuringu käigus püsis kõrvaltoimete teatatud esinemissagedus üldjuhul muutumatuna või vähenes.

Aktiivse luupusnefriidiga patsientidel leiti Benlysta (10 mg/kg intravenoosselt) või platseebo-ravi järel seerumi IgG taseme tõus, mida seostati vähenenud proteiinuuriaga. Benlysta rühmas täheldati väiksemat IgG taseme tõusu võrreldes platseeboga, mis oli teadaoleva belimumabi toimemehhanismi korral oodatud. 104. nädalal oli IgG taseme protsentuaalse tõusu mediaan võrreldes uuringu algusega 17% Benlysta'ga ja 37% platseeboga. Täheldatud autoantikehade vähenemine, komplemendi taseme

tõus ja tsirkuleerivate B-rakkude üldarvu ja B-rakkude alarühmade arvu vähenemine olid SLE uuringutega kooskõlas.

Ühes SLE-ga lastel (vanuses 6 kuni 17 aastat) läbi viidud intravenoosse manustamise uuringus ja ühes SLE-ga lastel (vanuses 10 kuni 17 aastat) läbi viidud subkutaanse manustamise uuringus oli farmakodünaamiline vastus kooskõlas täiskasvanute andmetega.

Immunogeensus

Ravimi subkutaanse manustamise uuringus, kus testiti enam kui 550 SLE patsiendilt saadud seerumiproove, ei leitud belimumabi vastaseid antikehi belimumabi 200 mg subkutaanse manustamise ajal ega pärast ravi. Luupusnefriidi uuringus, kus 224 patsienti said Benlysta't annuses 10 mg/kg intravenoosselt, ei leitud belimumabi vastaseid antikehi.

Ühes intravenoosse manustamise uuringus 6- kuni 17-aastastel SLE-ga lastel (n = 53) ja ühes subkutaanse manustamise uuringus 10- kuni 17-aastastel SLE-ga lastel (n = 25) ei tekkinud ühelgi patsiendil belimumabivastaseid antikehi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

SLE

Subkutaanne süstimine

Benlysta subkutaanse manustamise efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases III faasi uuringus (HGS1006-C1115; BEL112341), kus osales 836 täiskasvanud patsienti Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi klassifikatsiooni kriteeriumidele vastava SLE kliinilise diagnoosiga. Sobilikel patsientidel oli aktiivne SLE, mida defineeriti kui SELENA-SLEDAI koori ≥ 8 ja positiivset tuumavastaste antikehade (ANA või anti-dsDNA) analüüsi tulemust (ANA tiiter $\geq 1:180$ ja/või positiivne anti-dsDNA leid [≥ 30 ühikut/ml]) skriiningul. Patsiendid said stabiilset SLE raviskeemi (tavaravi), kuhu kuulusid (üksinda või kombinatsioonis) järgmised ravimid: kortikosteroidid, malaariavastased ravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või teised immunosupressandid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus või raske aktiivne luupusnefriit.

Uuring viidi läbi Ameerika Ühendriikides, Lõuna-Ameerikas, Euroopas ja Aasias. Patsientide mediaanvanus oli 37 aastat (vahemik: 18...77 aastat) ning enamik (94%) olid naised. Foonravi sisaldas kortikosteroide (86%; $> 7,5$ mg ööpäevas prednisolooni ekvivalenti 60%), immunosupressante (46%) ja malaariavastaseid ravimeid (69%). Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama 200 mg belimumabi või platseebot subkutaanselt üks kord nädalas 52 nädala jooksul.

Uuringu alguses oli 62,2%-l patsientidest kõrge haiguse aktiivsus (SELENA SLEDAI skoor ≥ 10), 88%-l patsientidest olid haigusest haaratud nahk ja limaskestad, 78%-l skeleti-lihassüsteem, 8%-l vereloome, 12%-l neerud ja 8%-l veresoonkond.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja (SLE ravile reageerimise indeks), mis määratles ravivastuse, mis pidi 52. nädalal vastama kõikidele järgmistele kriteeriumidele uuringu algusega võrreldes:

- SELENA-SLEDAI skoori langus ≥ 4 punkti ja
- ükski uus organsüsteem ei vasta BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*, Briti saarte luupuse hindamisgrupp) skoorile A või kaks uut organsüsteemi vastavad BILAG skoorile B, ning
- puudub PGA (*Physician's Global Assessment*, arsti üldhinnangu) skoori halvenemine (tõus $< 0,30$ punkti)

SLE ravile reageerimise indeks (SRI) mõõdab SLE haiguse aktiivsuse paranemist ilma ühegi organsüsteemi seisundi või patsiendi üldseisundi samaaegse halvenemiseta.

Tabel 1. Ravivastuse määr 52. nädalal

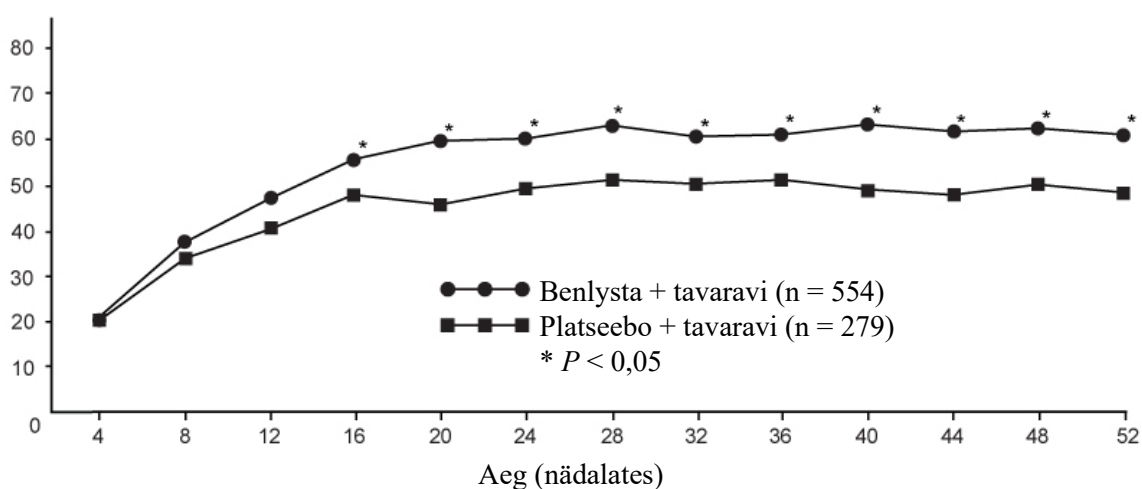
Ravile reageerinud (%)	Ravivastus ¹	Platseebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg kord nädalas (n = 554)
	SLE ravile reageerimise indeks	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
	Täheldatud erinevus võrreldes platseeboga		12,98%
	Šansisuhe (95% CI) vs. platseebo		1,68 (1,25; 2,25)
	SLE ravile reageerimise indeksi komponendid		
	Patsientide protsent, kellel esines SELENA-SLEDAI langus ≥ 4	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
	Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist BILAG indeksi järgi	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
	Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist PGA järgi	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

¹ Analüüsist jäeti välja kõik uuritavad, kelle kohta puudus ükskõik millise komponendi alghinnang (1 platseebo; 2 Benlysta puhul).

² Kõik patsiendid said tavaravi.

Ravirühmade vahelised erinevused olid avaldunud 16. nädalaks ja püsisid kuni 52. nädalani (joonis 1).

Joonis 1. SRI ravivastuse saavutanute osakaal visiidi järgi



SLE ägenemist defineeriti modifitseeritud SELENA SEDAI SLE ägenemise indeksi järgi. Esimese ägenemise risk vähenes 52 jälgimisinädala jooksul 22% Benlysta rühmas platseeborühmaga võrreldes (riskitiheduste suhe = 0,78; p = 0,0061). Mediaanaeg esimese ägenemiseni pikenes Benlysta't saanud

ägenemisega patsientide seas võrreldes platseeboga (190 päeva vs. 141 päeva). 52 jälgimisinädala jooksul täheldati raskeid ägenemisi 10,6%-l patsientidest Benlysta rühmas ja 18,2%-l platseeborühmas (täheldatud ravierinevus = -7,6%). Raskete ägenemiste risk vähenes 52 jälgimisinädala jooksul Benlysta rühmas platseeborühmaga võrreldes 49% (riskitiheduste suhe = 0,51; $p = 0,0004$). Mediaanaeg esimese raske ägenemiseni pikenes Benlysta't saanud raskekujulise ägenemisega patsientide seas võrreldes platseeboga (171 päeva vs. 118 päeva).

Patsientide protsent, kes said uuringueelselt üle 7,5 mg ööpäevas prednisolooni (või selle ekvivalenti) ning kelle keskmist kortikosteroidi annust vähendati nädalatel 40...52 vähemalt 25% võrra algväärtusest kuni annuseni, mis oli ekvivalentne prednisolooni annusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas, oli Benlysta rühmas 18,2% ja platseeborühmas 11,9% ($p = 0,0732$).

Benlysta puhul täheldati FACIT-Fatigue skaalal mõõdetud väsimuse vähenemist platseeboga võrreldes. Skoori kohandatud keskmine muutus algväärtusest 52. nädalal oli oluliselt suurem Benlysta kui platseebo puhul (4,4 vs. 2,7, $p = 0,0130$).

Esmase tulemusnäitaja alarühma analüüs näitas, et ravist said suurimat kasu ravieelselt suurema haiguse aktiivsusega patsiendid, sealhulgas patsiendid SELENA SLEDAI skooriga ≥ 10 või haiguse kontrolli all hoidmiseks steroide vajavad patsiendid või komplemendi madala sisaldusega patsiendid.

Täiendavas, eelnevalt tuvastatud seroloogiliselt aktiivses rühmas ilmnes samuti suurem suhteline ravivastus patsientide seas, kellel oli ravieelselt madal komplemendi sisaldus ja positiivne anti-dsDNA leid; sellest suurema haiguse aktiivsusega rühmast saadud tulemused vt tabel 2.

Tabel 2. Patsiendid, kellel on ravieelselt madal komplemendi tase ja positiivne anti-dsDNA leid

Alarühm	Positiivne anti-dsDNA leid JA madal komplemendi sisaldus	
	Platseebo	Benlysta 200 mg kord nädalas
SRI ravivastuse määr 52. nädalal ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		17,41
Masked ägenemised 52 nädala jooksul:	(n = 108)	(n = 248)
Raske ägenemisega patsiendid (%)	31,5	14,1
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		17,4
Aeg raske ägenemise tekkeni [riskitiheduste suhe (95% CI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Prednisolooni annuse vähendamine $\geq 25\%$ võrra algväärtusest kuni annuseni $\leq 7,5$ mg ööpäevas nädalatel 24...52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		9,3
FACIT-fatigue skoori paranemine algväärtusest 52. nädalal (keskmise):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (erinevuse mediaan)		2,1

¹ 52. nädala SRI ravivastuse määra analüüsist jäeti välja kõik uuritavad, kelle kohta puudus alghinnang (2 Benlysta puhul).

² Patsientidel, kellel oli uuringueelne prednisolooni annus > 7,5 mg ööpäevas.

Benlysta efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis rituksimabi ühe tsükliga on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 104-nädalases uuringus, kus osales 292 patsienti (BLISS-BELIEVE). Esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes olid 52. nädalal saavutanud kontrolli haiguse üle, mida määratleti kui SLEDAI-2K skoori ≤ 2 , ilma immunosupressantideta ja kortikosteroididega (prednisooni ekvivalendi annus ≤ 5 mg ööpäevas). Selle saavutas 19,4% (n = 28/144) patsientidest, keda raviti Benlysta ja rituksimabi kombinatsiooniga, ning 16,7% (n = 12/72) patsientidest, keda raviti Benlysta ja platseebo kombinatsiooniga (šansside suhe 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Kõrvaltoimete (91,7% vs. 87,5%), tõsiste kõrvaltoimete (22,2% vs. 13,9%) ja tõsiste infektsioonide (9,0% vs. 2,8%) suuremat esinemissagedust täheldati Benlysta ja rituksimabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel Benlysta ja platseebo kombinatsiooni saanutega võrreldes.

Luupusnefriit

Subkutaanne süstimine

Benlysta 200 mg subkutaanse manustamise efektiivsust aktiivse luupusnefriidiga patsientidel hinnati

Benlysta 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse manustamise ning farmakokineetilise mudeli ja simulatsiooni alusel (vt lõik 5.2).

Eelkirjeldatud subkutaanse manustamise SLE uuringutest jäeti välja raske aktiivse luupusnefriidiga patsiendid; siiski oli 12%-l patsientidest neerude organsüsteemi kaasatus uuringu eel (SELENA SLEDAI hinnangu põhjal). Viidi läbi järgmine aktiivse luupusnefriidi uuring.

Intravenoosne infusioon

Benlysta intravenoosse manustamise (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ühe tunni jooksul päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda iga 28 päeva järel) efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud (1:1) topeltpimedas platseebokontrolliga 104-nädalases III faasi uuringus (BEL114054), kus osalesid 448 aktiivse luupusnefriidiga patsienti. Patsientidel oli Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi klassifikatsiooni kriteeriumidele vastav SLE kliiniline diagnoos, biopsia alusel kinnitatud III, IV ja/või V klassi luupusnefriit ja aktiivne neeruhaigus skriinimisel, mis tingis tavaravi vajaduse. Tavaravi oli kortikosteroididega; 0...3 annust intravenoosselt manustatud metüülprednisolooni (500...1000 mg annuse kohta), millele järgnes suukaudne prednisoloon 0,5...1 mg/kg ööpäevas, kogu annusena ≤ 60 mg/ööpäevas, mida vähendati annuseni ≤ 10 mg/ööpäevas 24. nädalal, koos:

- suukaudu manustatud mükofenolaatmofetiiliga 1...3 g/ööpäevas või suukaudse mükofenolaatnaatirumiga 720...2160 mg/ööpäevas indukstioon- ja säilitusraviks või
- intravenoosselt manustatud tsüklofosfamiidiga 500 mg iga 2 nädala järel kokku 6 infusiooni induktsioonraviks, millele järgneb suukaudne asatiopriin annusena 2 mg/kg ööpäevas säilitusravina.

Uuring viidi läbi Aasias, Põhja-Ameerikas, Lõuna-Ameerikas ja Euroopas. Patsientide mediaanvanus oli 31 aastat (vahemik: 18...77 aastat) ning enamik (88%) olid naised.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli PERR (*Primary Efficacy Renal Response*, esmase efektiivsuse neeru ravivastus) 104. nädalal, mida defineeriti kui 100. nädalal kinnitatud ravivastus järgmiste parameetrite korduvatel mõõtmistel 104. nädalaks: valgu ja kreatiniini suhe uriinis (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ja hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² või kui eGFR ei vähene $> 20\%$ ägenemise eelsest väärtusest.

Peamised sekundaarsed tulemusnäitajad olid:

- CRR (*Complete Renal Response*, täielik neeru ravivastus), mida defineeriti kui 100. nädalal kinnitatud ravivastus järgmiste parameetrite korduvatel mõõtmistel 104. nädalaks: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ja eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² või kui eGFR ei vähene $> 10\%$ ägenemise eelsest väärtusest;
- PERR 52. nädalal;
- neerudega seotud sündmuseni või surmani kulunud aeg (neerudega seotud sündmus defineeriti kui lõppstaadiumis neeruhaiguse esimene sündmus, seerumi kreatiniini kahekordistumine, neerukahjustuste süvenemine (mida defineeriti kui proteiinuuria ja/või neerutalituse häired) või neeruhaigusega seotud keelatud ravi saamisena).

PERR ja CRR tulemusnäitajatega tuli steroidravi vähendada tasemele ≤ 10 mg/ööpäevas alates 24. nädalast, et lageda seda ravile reageerimiseks. Nende tulemusnäitajatega loeti patsiendid, kes katkestasid ravi enneaegselt, said keelatud ravi või katkestasid enneaegselt uuringus osalemise, ravile mittereageerijateks.

Patsientide osakaal, kes saavutasid PERR-i 104. nädalal, oli oluliselt suurem Benlysta rühmas võrreldes platseeboga. Peamised sekundaarsed tulemusnäitajad paranesid oluliselt Benlysta rühmas võrreldes platseeboga (tabel 3).

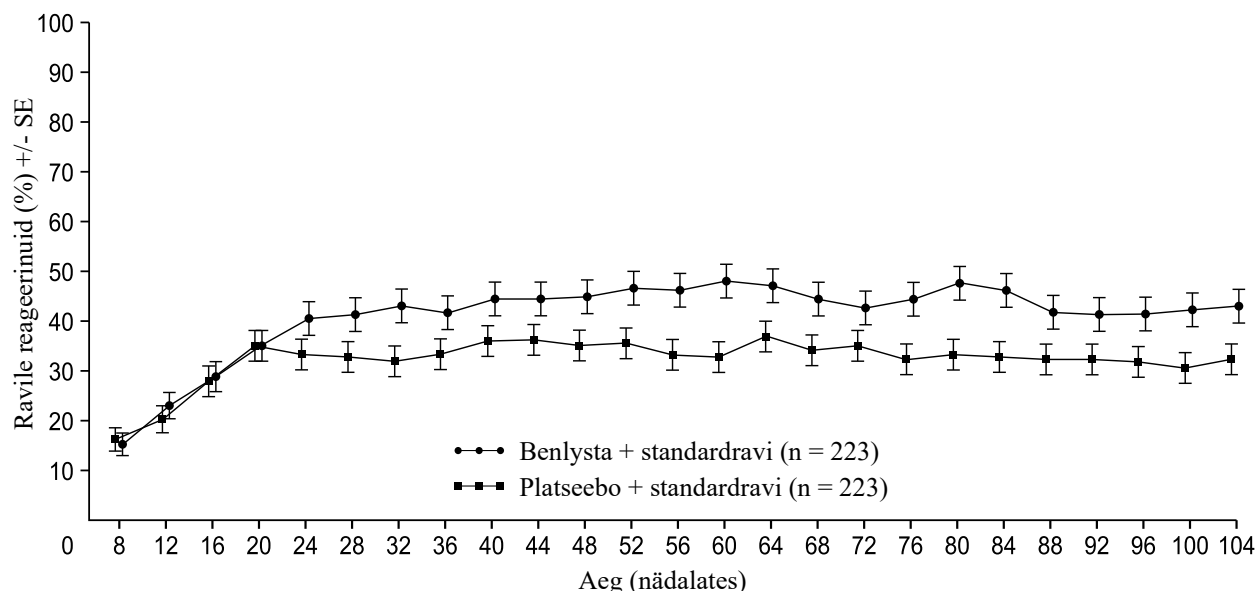
Tabel 3. Efektiivsuse tulemused luupusnefriidiga täiskasvanud patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Täheldatud erinevus vs. platseebo	Šansside/ riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)	p- väärtus
PERR 104. nädalal¹ Ravile reageerinuid	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR-i komponendid					
Valgu ja kreatiniini suhe uriinis ≤ 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 või kui eGFR ei vähene > 20% ägenemise eelsest väärtusest	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ravi õnnestumine ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR 104. nädalal¹ Ravile reageerinuid	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR-i komponendid					
Valgu ja kreatiniini suhe uriinis < 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 või kui eGFR ei vähene > 10% ägenemise eelsest väärtusest	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ravi õnnestumine ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR 52. nädalal¹ Ravile reageerinuid	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Neerudega seotud sündmuse või surmani kulunud aeg¹ Sündmusega patsientide protsent ²	28,3%	15,7%	-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
Sündmuseni kulunud aeg (Riskitiheduste suhe (95% CI))			-		
¹ PERR 104. nädalal oli esimene efektiivsuse analüüs; CRR 104. nädalal, PERR 52. nädalal ja neerudega seotud sündmuseni või surmani kulunud aeg kaasati eeldefineeritud analüüsimise hierarhiasse.					
² Analüüsist surmade välja jätmisel (1 Benlysta'ga; 2 platseeboga) oli neerudega seotud sündmustega patsiente 15,2% Benlysta'ga, võrreldes 27,4% platseeboga (HR = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).					
³ Ravi ebaõnnestumine: patsientidel, kes võtsid protokolliga keelatud ravimeid.					

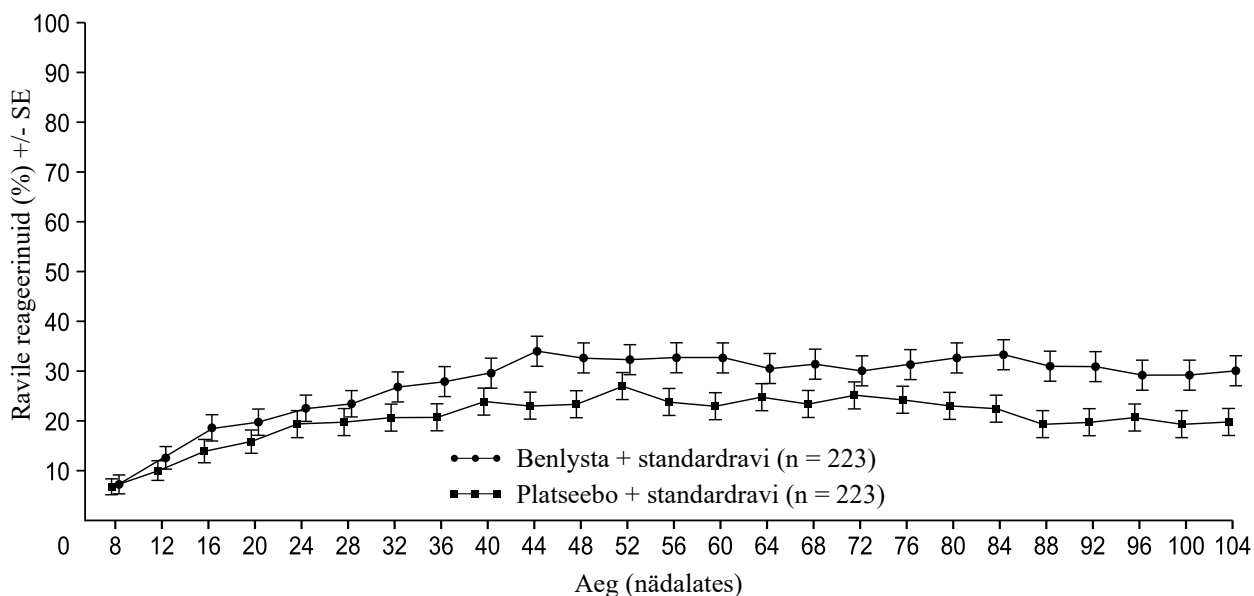
Arvuliselt suurem protsent Benlysta't saanud patsiente saavutas PERR-i 24. nädala alguseks võrreldes platseeboga ja selline ravierinevus säilitati 104. nädalani. Arvuliselt suurem protsent Benlysta't saanud patsiente saavutas CRR-i 12. nädala alguseks võrreldes platseeboga ja selline ravierinevus säilitati 104. nädalani (joonis 2).

Joonis 2. Ravivastuse määrad luupusnefriidiga täiskasvanutel visiidi järgi

Esmase efektiivsuse neeru ravivastuse määr (PERR)

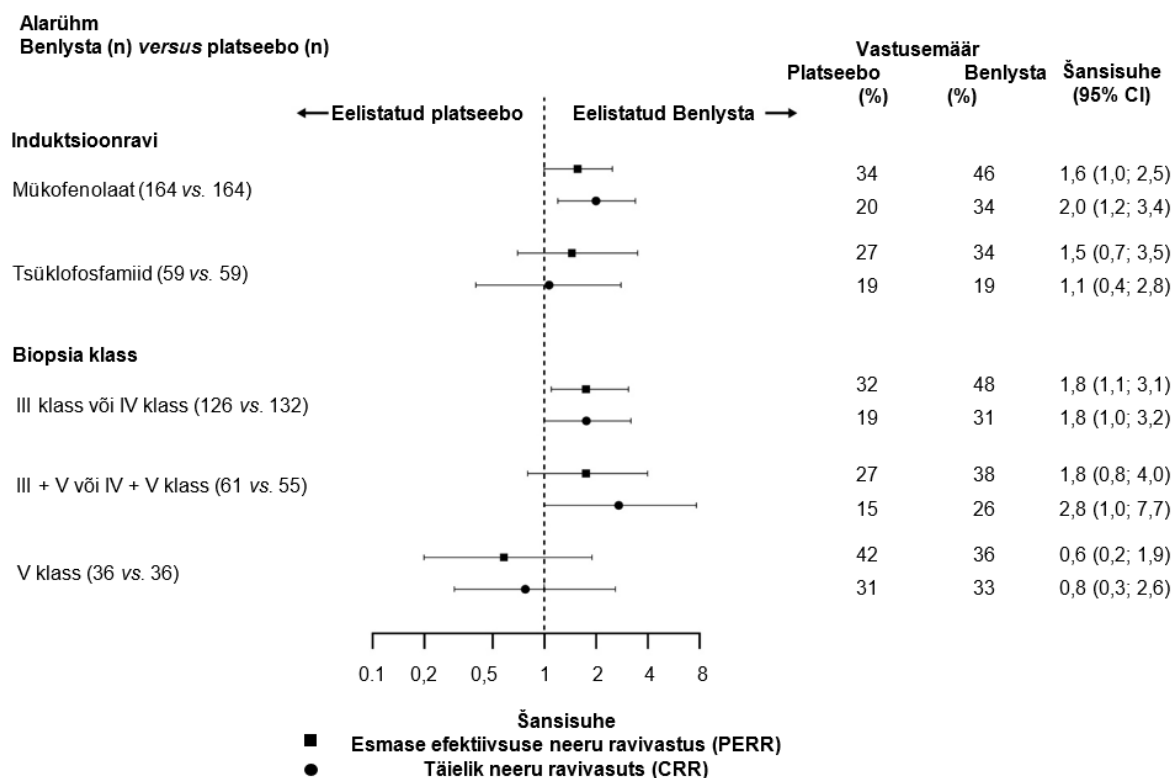


Täielik neeru ravivastus (CRR)



Kirjeldavas alarühmade analüüsis uuriti peamisi efektiivsuse tulemusnäitajaid (PERR ja CRR) induktsioonravi skeemi (mükofenolaat või tsüklofosfamiid) ja biopsia klassi järgi (III või IV klass, III + V klass või IV + V klass või V klass) (joonis 3).

Joonis 3. PERR-i ja CRR-I šansside suhe 104. nädalal alarühmades



Vanus ja rass

Vanus

SLE patsientidel vanuses ≥ 65 aastat, kes said Benlysta't intravenoosselt või subkutaanselt, ei leitud platseebokontrolliga uuringutes erinevust efektiivsuse või ohutuse osas võrreldes üldpopulatsiooniga, siiski ei ole ≥ 65 -aastaste patsientide arv (62 patsienti efektiivsuse osas ja 219 patsienti ohutuse osas) piisav, et otsustada, kas nad reageerivad ravile teistmoodi kui nooremad patsiendid.

Mustanahalised patsiendid

Subkutaanselt manustatava Benlysta platseebokontrolliga uuringutes osales liiga vähe mustanahalisi patsiente, et teha tähendusrikkaid järeldusi rassi mõju kohta kliinilistele ravitulemustele.

Mustanahalistel patsientidel on uuritud intravenoosselt manustatava Benlysta ohutust ja efektiivsust. Praegu olemasolevad andmed on toodud Benlysta 120 mg ja 400 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimi omaduste kokkuvõttes.

Lapsed

SLE

Subkutaanne süste

Benlysta subkutaanse manustamise ohutust ja efektiivsust aktiivse SLE-ga lastele vanuses 5 kuni < 18 aastat toetab populatsiooni farmakokineetiline mudel ja simulatsioon, mis integreerib andmeid avatud farmakokineetilisest uuringust, milles osales 25 aktiivse SLE-ga last, kellele manustati Benlystat subkutaanselt (200908), ja uuringust, milles osales aktiivse SLE-ga lapsi, kellele manustati Benlystat intravenoosselt (PLUTO), mida on kirjeldatud allpool (vt lõik 5.2).

Intravenoosne infusioon

Benlysta ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimeas, platseebokontrolliga, 52-nädalases uuringus (PLUTO), milles osales 93 last, kellel oli ACR-i klassifikatsioonikriteeriumide

kohaselt SLE kliiniline diagnoos. Patsientidel oli aktiivne SLE haigus, mis oli defineeritud kui SELENA-SLEDAI skoor ≥ 6 ja positiivsed autoantikehad skriiningul, nagu on kirjeldatud täiskasvanute uuringutes. Patsiendid olid stabiilsel SLE raviskeemil (standardne ravi) ja neil olid sarnased kaasamiskriteeriumid nagu täiskasvanute uuringutes. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli raske aktiivne luupusnefriit, raske aktiivne KNS-i luupus, primaarne immuunpuudulikkus, IgA puudulikkus või ägedad või kroonilised infektsioonid, mis vajasisid ravi. Uuring viidi läbi USA-s, Lõuna-Ameerikas, Euroopas ja Aasias. Patsientide mediaanvanus oli 15 aastat (vahemikus 6 kuni 17 aastat). 5 kuni 11-aastaste rühmas ($n = 13$) oli SELENA-SLEDAI skoor vahemikus 4...13 ja 12...17-aastaste rühmas ($n = 79$) oli SELENA-SLEDAI skoor vahemikus 4...20. Enamik (94,6%) patsientidest olid naised. Uuringul ei olnud statistilist võimsust statistiliste võrdluste tegemiseks ja kõik andmed on kirjeldavad.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli SLE ravivastuse indeks (SRI) 52. nädalal, nagu on kirjeldatud täiskasvanute intravenoosse manustamise uuringutes. Benlysta saanud patsientidel oli SRI ravivastuse saavutanud laste osakaal suurem kui platseeborühmas. Lõppnäitaja üksikute komponentide ravivastus oli kooskõlas SRI omaga (tabel 4).

Tabel 4. Laste ravivastuse määr 52. nädalal

Vastus¹	Platseebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE-le reageerijate indeks (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE reageerija indeksi komponendid		
Patsientide protsent, kellel SELENA SLEDAI vähenes ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,62 (0,69; 3,78)
Patsientide protsent, kellel BILAG-indeksi järgi halvenemist ei täheldatud (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,96 (0,77; 4,97)
Patsientide protsent, kellel PGA järgi ei halvenenud (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analüüsides jäeti välja kõik uuritavad, kellel puudus algtaseme hindamine mis tahes komponendi osas (platseebo puhul 1).

Patsientide seas, kellel esines raske ägenemine, oli esimese raske ägenemise mediaanne uuringupäev Benlysta rühmas 150. päev ja platseeborühmas 113. päev. 52 vaatlusnädala jooksul täheldati raskeid ägenemisi 17,0%-l Benlysta rühmas võrreldes 35,0%-ga platseeborühmas (täheldatud ravi erinevus = 18,0%; riskisuhe = 0,36, 95% CI: 0,15, 0,86). See oli kooskõlas täiskasvanute intravenoosse manustamise kliiniliste uuringute tulemustega.

Kasutades laste reumatoloogia rahvusvaheliste uuringute organisatsiooni/Ameerika reumatoloogiakolledži (PRINTO/ACR) juveniilse SLE ravivastuse hindamiskriteeriume, näitas paranemist suurem osa Benlysta't saanud lastest võrreldes platseeboga (tabel 5).

Tabel 5. PRINTO/ACR ravivastuse määr 52. nädalal

	Patsientide osakaal, kellel on vähemalt 50% paranemine mis tahes kahes viiest komponendist ¹ ja mitte rohkem kui üks ülejäänud komponentidest halveneb rohkem kui 30%		Patsientide osakaal, kellel on vähemalt 30% paranemine 3-s 5-st komponendist ¹ ja mitte rohkem kui üks ülejäänud komponendist halveneb rohkem kui 30%	
	Platseebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Platseebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Vastus, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Täheldatud erinevus vs. platseebo		25,38		25,33
Sansside suhe (95% CI) vs platseebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Viis PRINTO/ACR komponenti olid protsentuaalne muutus 52. nädalal järgmistes näitajates: lapsevanema üldhinnang (Parent GA), lapse üldhinnang, SELENA SLEDAI skoor, 24-tunnine proteiinuuria ja laste elukvaliteedi küsimustiku üldise põhiskaala (Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale – PedsQL GC) füüsilise funktsioneerimise domeeni skoor.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Järgnevad subkutaansed farmakokineetilised näitajad põhinevad populatsiooni parameeterväärtustel, mis saadi 661-lt uuritavalt (554 SLE patsienti ja 107 tervet vabatahtlikku), kellele manustati Benlysta't subkutaanselt.

Imendumine

Pen-süstlis sisalduvat Benlysta't manustatakse subkutaanse süstina.

Pärast subkutaanset manustamist oli belimumabi biosaadavus ligikaudu 74%. Tasakaalukontsentratsiooni seisundi ekspositsioon saavutati pärast ligikaudu 11 nädalat kestnud subkutaanset manustamist. Tasakaalukontsentratsiooni seisundis oli belimumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) 108 µg/ml.

Jaotumine

Belimumabi jaotumisel kudedesse oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi jaotusruumala (V_{ss}) ligikaudu 5 liitrit.

Biotransformatsioon

Belimumab on valk, mille arvatav metaboolne rada on lagunemine väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide toimel. Klassikalisi biotransformatsiooni uuringuid ei ole läbi viidud.

Eritumine

Pärast subkutaanset manustamist oli belimumabi terminaalne poolväärtusaeg 18,3 päeva. Süsteemne kliirens oli 204 ml ööpäevas.

Luupusnefriidi uuring

Populatsioonipõhine farmakokineetiline analüüs viidi läbi 224-l luupusnefriidiga täiskasvanud patsiendil, kes said Benlysta't annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt (päevadel 0, 14, 28 ja seejärel iga 28 päeva järel kuni 104 nädalat). Luupusnefriidiga patsientidel oli belimumabi kliirens

neeruhaiguse aktiivsuse tõttu esialgu suurem SLE uuringutes täheldatust; siiski 24 nädala pikkuse ravi järel ja ülejäänud uuringu jooksul olid belimumabi kliirens ja ekspositsioon sarnased SLE patsientidel täheldatuga, kes said belimumabi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt.

Populatsiooni farmakoloogilise mudeli ja simulatsiooni alusel on tasakaaluseisundi keskmised kontsentratsioonid belimumabi subkutaanset manustamisel annuses 200 mg üks kord nädalas luupusnefriidiga täiskasvanutel tõenäoliselt sarnased sellega, mida täheldatakse luupusnefriidiga täiskasvanud patsientidel, kes saavad belimumabi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 4 nädala järel.

Patsientide erirühmad

Lapsed: Subkutaanselt manustatud belimumabi farmakokineetilised parameetrid põhinevad 25 patsiendi populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil II faasi farmakokineetilisest uuringust, kus SLE-ga lapsed said belimumabi subkutaanselt, ja II faasi uuringust, kus SLE-ga lapsed said belimumabi intravenoosselt. Pärast 200 mg belimumabi subkutaanset manustamist 5...18-aastastele lastele [üks kord nädalas (patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg), iga 10 päeva järel (patsiendid kehakaaluga $30 < 50$ kg) või iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga $15 < 30$ kg)] on belimumabi keskmine püsikontsentratsioon hinnanguliselt sarnane täiskasvanud SLE-ga isikute omaga pärast 200 mg belimumabi subkutaanset manustamist nädalas ja sarnane SLE-ga laste omaga pärast belimumabi intravenooset manustamist annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta 0., 14. ja 28. päeval ning seejärel 4-nädalaste intervallidega. Simuleeritud püsiseisundi geomeetriline keskmine C_{max} , C_{avg} , C_{min} ja AUC (arvutatud annustamisintervalli jooksul) on hinnanguliselt 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ ja 834 päeva $\cdot\mu\text{g/ml}$ lastel kaaluga ≥ 50 kg, kes saavad belimumabi üks kord nädalas, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ ja 1051 päeva $\cdot\mu\text{g/ml}$ lastel kaaluga 30 kuni < 50 kg, kes saavad belimumabi iga 10 päeva järel, ning 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ ja 1438 päeva $\cdot\mu\text{g/ml}$ lastel kaaluga 15 kuni < 30 kg, kes saavad belimumabi iga 2 nädala järel.

Eakad: Benlysta kasutamist on uuritud piiratud arvil eakatel patsientidel. Subkutaanse ravi populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud vanus belimumabi ekspositsiooni. Kuid arvestades ≥ 65 -aastaste isikute väikest arvu, ei saa lõplikult välistada vanuse mõju.

Neerukahjustus: Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata neerukahjustuse mõju belimumabi farmakokineetikale. Kliinilise arenduse käigus uuriti Benlysta kasutamist piiratud arvil kerge (kreatiniini kliirens [CrCl] ≥ 60 ja < 90 ml/min), mõõduka (CrCl ≥ 30 ja < 60 ml/min) või raske (CrCl ≥ 15 ja < 30 ml/min) neerukahjustusega SLE patsientidel: 121 kerge neerukahjustusega patsienti ja 30 mõõduka neerukahjustusega patsienti said Benlysta't subkutaanselt; 770 kerge neerukahjustusega, 261 mõõduka neerukahjustusega ja 14 raske neerukahjustusega patsienti said Benlysta't intravenoosselt.

Ei ole täheldatud neerukahjustuse tagajärjel tekkinud süsteemse kliirensi kliiniliselt olulist vähenemist. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine soovitatav.

Maksakahjustus: Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata maksakahjustuse mõju belimumabi farmakokineetikale. IgG1 molekulid nagu belimumab kataboliseeritakse laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide poolt, mis ei piirdu maksakoega ning maksafunktsiooni muutused ei mõjuta tõenäoliselt belimumabi eliminatsiooni.

Kehakaal/kehamassiindeks (KMI)

Kehakaalu ja KMI mõju belimumabi ekspositsioonile subkutaanse manustamise järgselt täiskasvanutel ei loetud kliiniliselt oluliseks. Kehakaalu põhjal puudus oluline mõju efektiivsusele ja ohutusele. Seetõttu ei ole annuse kohandamine täiskasvanutel soovitatav.

Kehakaalu mõju belimumabi ekspositsioonile pärast subkutaanset manustamist lastel on kindlaks tehtud populatsiooni farmakokineetilise mudeli abil. Väiksema kehakaaluga lastel on belimumabi kliirens ja jaotusruumala madalam, mille tulemuseks on suurem ekspositsioon. Selleks, et belimumabi

ekspositsioon jääks vastuvõetavatesse piiridesse ja oleks laste kehakaaluvahemikus ühtlane, manustatakse väiksema kehakaaluga patsientidele belimumabi harvemini (vt lõik 4.2).

Üleminek intravenoosselt subkutaansele manustamisele

SLE

SLE patsientidel, kes läksid iga 4 nädala järel manustatavalt 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt annuselt üle 200 mg subkutaansele annusele (üleminekuperiood 1...4 nädalat), oli esimese subkutaanse annuse eelne belimumabi kontsentratsioon seerumis lähedane subkutaanse manustamise tulemusena saavutatud tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsele kontsentratsioonile (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiliste parameetritega simulatsioonide põhjal olid belimumabi keskmised tasakaalukontsentratsioonid 200 mg subkutaanse manustamise järgselt iga nädal (täiskasvanud patsientidel ja lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga ≥ 50 kg), iga 10 päeva järel (lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga 30 kuni < 50 kg) või iga 2 nädala järel (lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga 15 kuni < 30 kg) sarnased 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 4 nädala järel manustatud annusega.

Luupusnefriit

Esimese kahe intravenoosse annuse saamise järel on esimesel kuni teisel nädalal luupusnefriidiga patsiendid, kes lähevad üle 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt annuselt iganädalasele 200 mg subkutaansele annusele, tõenäoliselt keskmise belimumabi seerumi kontsentratsiooniga, mis sarnaneb patsientidele, kes saavad 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse annuse iga 4 nädala järel populatsioonipõhise farmakokineetika simulatsioonide alusel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ravimi intravenoosne ja subkutaanne manustamine ahvidele viis perifeersete ja lümfoide B-rakkude arvu oodatava vähenemiseni ilma sellega seotud toksikoloogiliste leidudeta.

Reproduktsiooniuuringud on läbi viidud tiinete makaakidega, kellele manustati belimumabi annuses 150 mg/kg kehakaalu kohta veeniinfusiooni teel (see on ligikaudu 9 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist inimesel) iga 2 nädala järel kuni 21 nädala jooksul ning belimumab-ravi ei seostatud otsese või kaudse kahjuliku toimega emaslooma mürgistuse, arengutoksilisuse või teratogeensuse suhtes.

Raviga seotud leiud piirdusid B-rakkude arvu oodatava pöörduva vähenemisega nii emasloomadel kui poegadel ning IgM taseme pöörduva langusega ahvipoegadel. B-rakkude arv taastus pärast belimumab-ravi lõpetamist: pärast ühte aastat poegimisjärgselt täiskasvanud ahvidel ja pärast kolme elukuud ahvipoegadel; IgM tase emakasiseselt belimumabiga kokku puutunud ahvipoegadel taastus kuuendaks elukuuks.

Toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele ahvidel hinnati belimumabi 6-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus, kus belimumabi manustati annustes kuni 50 mg/kg (viimane kaasa arvatud). Seksuaalselt küpsete loomade mees- ja naissuguorganites ei leitud raviga seotud muutusi. Mitteametlikus menstruaaltsükli uuringus emasloomadel ei täheldatud belimumabiga seotud muutusi.

Kuna belimumab on monoklonaalne antikeha, ei ole genotoksilisuse uuringuid läbi viidud. Läbi ei ole viidud ka kartsinogeensuse või fertiilsuse uuringuid (mehed või naised).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiinvesinikkloriid
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E 433)
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Teadmata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Üksikut Benlysta pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C kuni 12 tundi.
Pen-süstlit tuleb kaitsta valguse eest ja visata see minema, kui seda ei kasutata 12 tunni jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust I tüüpi klaasist süstlas, millel on fikseeritud (roostevabast terasest) nõel ja mis on pen-süstlis.

Saadaval 1 või 4 pen-süstlit sisaldavate pakenditena ja 12 üheannuselist pen-süstlit (kolm 4 pen-süstliga pakendit) sisaldava mitmikpakendina.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Benlysta subkutaanse manustamise põhjalik juhend pen-süstli kasutamisel on toodud pakendi infolehe lõpus (vt „Üksikasjalik juhend“).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/700/003 1 pen-süstel
EU/1/11/700/004 4 pen-süstlit
EU/1/11/700/005 12 (3x4) pen-süstlit (mitmikpakend)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 13. juuli 2011
Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 200 mg süstelahus süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 1 ml süstel sisaldab 200 mg belimumabi.

Belimumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetaja rakuliinis (NS0).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks süstel sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstelahus)

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 6 ja osmolaalsusega 270–320 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Benlysta on näidustatud kasutamiseks täiendava ravina täiskasvanud patsientidel, kellel esineb aktiivne, autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ning haiguse aktiivsus on standardravile vaatamata kõrge (nt positiivne anti-dsDNA ja komplemendi madal sisaldus) (vt lõik 5.1).

Benlysta on näidustatud kasutamiseks koos immunosupressiivse foonraviga täiskasvanud patsientidel, kellel on aktiivne luupusnefriit (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Benlysta'ga peab alustama ja jälgima SLE diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Benlysta esimene subkutaanne süst on soovitatav teha tervishoiutöötaja järelevalve all tingimustes, kus on vajadusel käepärast piisavad vahendid ülitundlikkusreaktsioonide raviks. Tervishoiutöötaja peab õpetama subkutaanse süstimise tehnikat ning teavitama patsienti ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest (vt lõik 4.4). Benlysta't võib süstida patsient ise või tema abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv.

Annustamine

SLE

Soovitatav annus on 200 mg üks kord nädalas, manustatuna subkutaanselt. Annus ei sõltu kehakaalust (vt lõik 5.2). Patsiendi seisundit tuleb pidevalt hinnata. Kui pärast 6 kuud kestnud ravi ei ole saavutatud paremat kontrolli haiguse üle, tuleb kaaluda Benlysta'ga ravi lõpetamist.

Luupusnefriit

Täiskasvanud

Patsientidel, kes alustavad ravi Benlysta'ga aktiivse luupusnefriidi tõttu, on soovitatav annustamisskeem 400 mg (kaks 200 mg süsti) üks kord nädalas 4 annust, seejärel edaspidi 200 mg üks kord nädalas. Patsientidel, kes jätkavad ravi Benlysta'ga aktiivse luupusnefriidi tõttu, on soovitatav annus 200 mg üks kord nädalas. Benlysta't kasutatakse koos kortikosteroidide ja mükofenolaadi või tsüklofosfamiidiga induktsioonraviks või mükofenolaadi/asatiopriiniga säilitusraviks. Patsiendi seisundit tuleb pidevalt hinnata.

Vahelejäänud annused

Kui annus ununeb manustamata, on soovitatav see manustada niipea kui võimalik. Seejärel võivad patsiendid jätkata ravimi süstimist tavalisel manustamispäeval või alustada uut raviskeemi alates unustatud annuse manustamise päevast.

Manustamispäeva muutmine

Kui patsient soovib muuta raviskeemis manustamispäeva, võib uue annuse manustada uuel eelistatud nädalapäeval. Seejärel võib patsient sellest päevast alates jätkata uut raviskeemi, isegi kui manustamisintervall on ajutiselt lühem kui tavaliselt.

Üleminek intravenoosselt subkutaansele manustamisele

SLE

Kui SLE patsient viiakse üle Benlysta intravenoosselt manustamiselt subkutaansele manustamisele, tuleb esimene subkutaanne süste teha 1...4 nädalat pärast viimast intravenoosset annust (vt lõik 5.2).

Luupusnefriit

Kui luupusnefriidiga patsient viiakse üle Benlysta intravenoosselt manustamiselt subkutaansele manustamisele, tuleb soovitatavalt esimene 200 mg subkutaanne süste teha 1...2 nädalat pärast viimast intravenoosset annust. Selline üleminek peab toimuma mis tahes ajal pärast seda, kui patsient on saanud esimesed kaks intravenoosset annust (vt lõik 5.2).

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed ≥ 65 -aastaste patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Benlysta't tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega. Annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Belimumabi kasutamist on uuritud väikesel arvul neerukahjustusega SLE patsientidel. Olemasolevate andmete põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse korral vaja annust muuta. Andmete puudumise tõttu peab siiski olema ettevaatlik raske neerukahjustusega patsientide ravimisel (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Benlysta'ga eriuuringuid läbi viidud. Maksakahjustusega patsiendid ei vaja tõenäoliselt annuse muutmist (vt lõik 5.2).

Lapsed

SLE

5-aastastel kuni alla 18-aastastel patsientidel ei ole Benlysta subkutaanset manustamist eeltäidetud süstlaga hinnatud ja soovitatav on Benlysta subkutaanne manustamine eeltäidetud pen-süstliga. Praegu olemasolevad andmed on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid Benlysta eeltäidetud süstlaga manustamise kohta ei saa soovitusi anda.

Benlysta subkutaanse manustamise ohutus ja efektiivsus alla 5-aastastel või alla 15 kg kaaluvatel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Luupusnefriit

Benlysta subkutaanse manustamise ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pen-süstlit kasutatakse ainult subkutaanseks süstimiseks. Soovitatavad süstekohad on kõhu- ja reiepiirkond. Kui patsient süstib ravimit samasse piirkonda, peab iga süste korral kasutama erinevat süstekohta; süstet ei tohi kunagi teha piirkonda, kus nahk on hell, punetav, kõva või esineb verevalum. Kui 400 mg annus manustatakse samasse süstekohta, siis on soovitatav teha kaks eraldi 200 mg süstet vähemalt 5 cm vahega (ligikaudu 2 tolli).

Benlysta subkutaanse manustamise põhjalik juhend süstli kasutamisel on toodud pakendi infolehe lõpus (vt „Üksikasjalik juhend“).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Järgmistes patsiendirühmades ei ole Benlysta kasutamist uuritud ning seda ei soovitata:

- raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus;
- HIV;
- anamneesis või praegu esinev B- või C-hepatiit;
- hüpogammaglobulineemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) või IgA puudulikkus ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$);
- anamneesis elundisiirdamine või vereloome tüvirakkude/luuüdi siirdamine või neerusiirdamine.

Kasutamine koos B-rakkude vastu suunatud raviga

Olemasolevad andmed ei toeta rituksimabi ja Benlysta koosmanustamist SLE patsientidel (vt lõik 5.1). Benlysta kasutamisel koos B-rakkude vastu suunatud muu raviga peab olema ettevaatlik.

Ülitundlikkus

Benlysta subkutaanse või intravenoosse manustamisega seoses võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, mis võivad olla rasked ja lõppeda surmaga. Raskekujulise reaktsiooni tekkimisel tuleb Benlysta manustamine katkestada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.2). Ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk on suurim pärast esimest kahte annust; siiski peab selle ohuga arvestada iga manustamise puhul. Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on esinenud allergiat mitmete ravimite suhtes või väljendunud ülitundlikkust. Täheldatud on ka kliiniliselt oluliste reaktsioonide kordumist pärast sümptomite esialgset sobivat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsiente peab teavitama sellest, et ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida ravimi manustamise päeval või sellele järgnevatel päevadel, samuti peab patsiente informeerima võimalikest nähtudest ja sümptomitest ning nende kordumise võimalusest. Nimetatud sümptomite ilmnemisel vajab patsient kohest arstiabi. Patsiendile peab olema kättesaadav pakendi infoleht. Täheldatud on ka hilist tüüpi mitteägedaid ülitundlikkusreaktsioone, mille sümptomiteks olid näiteks lööve, iiveldus, väsimus, lihasevalu, peavalu ja näo turse.

Ravimi intravenoosse manustamise kliinilistes uuringutes olid tõsisteks infusiooniga seotud ja ülitundlikkusreaktsioonideks anafülaktiline reaktsioon, bradükardia, hüpotensioon, angioödeem ja hingeldus. Palun vt Benlysta infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimi omaduste kokkuvõte (lõik 4.4).

Infektsioonid

Belimumabi toimemehhanismi tõttu võib luupusega täiskasvanutel ja lastel suurened risk infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide tekkeks ja noorematel lastel võib olla risk suurem. Kontrolliga kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide esinemissagedus Benlysta ja platseebo rühmades sarnane, siiski esines surmaga lõppenud infektsioone (nt pneumoonia ja sepsis) sagedamini Benlystat saavatel patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Benlystaga tuleb kaaluda pneumokokivastast vaktsineerimist. Ravi Benlystaga ei tohi alustada aktiivse raske infektsiooniga (sh raske kroonilise infektsiooniga) patsientidel. Arstid peavad hoolikalt kaaluma, kas Benlysta kasutamisest saadav kasu korduva infektsiooniga patsientidel kaalub üles võimalikud riskid. Arstid peavad soovitava patsientidel, kellel tekivad infektsiooninähud, võtta ühendust oma arstiga. Patsiente, kellel tekib infektsioon ravi ajal Benlysta'ga, peab hoolikalt jälgida ning tõsiselt kaaluda immunosupressiivse ravi (sh ravi Benlystaga) katkestamist kuni infektsiooni taandumiseni. Benlysta kasutamisega seotud riskid aktiivse või latentse tuberkuloosiga patsientidel on teadmata.

Depressioon ja suitsidaalsus

Kontrolliga kliinilistes intravenoosse ja subkutaanse manustamise uuringutes teatati psühhiaatrilistest häiretest (depressioon, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine, sh suitsiidid) sagedamini Benlysta't saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Enne Benlysta'ga ravi alustamist peavad arstid hindama depressiooni- ja suitsiidiriski patsiendi varaema haigusloo ja praeguse psühhiaatrilise seisundi põhjal ning jätkama patsientide jälgimist ravi ajal. Arstid peavad patsiente (ja hooldajaid, kui see on asjakohane) juhendama, et nad võtaksid ühendust tervishoiutöötajaga, kui tekivad uued või süvenevad psühhiaatrilised sümptomid. Selliste sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Rasked nahareaktsioonid

Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Patsiente tuleb teavitada SJS-i ja TEN-i nähtudest ja sümptomitest ning neid nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb Benlysta kasutamine otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi. Kui patsiendil on Benlysta kasutamise ajal tekkinud SJS või TEN, ei tohi sellel patsiendil ravi Benlysta'ga mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Benlysta kasutamisel SLE raviks on kirjeldatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) teket. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsiendid ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid või nähud). Patsiente tuleb jälgida kõikide uute või süvenevate sümptomite või nähtude suhtes ning nimetatud sümptomite/nähtude tekkimisel tuleb kaaluda suunamist neuroloogi konsultatsioonile ja vajalike meetmete rakendamist PML-i diagnoosimiseks vastavalt kliinilisele vajadusele. PML-i kahtluse korral tuleb immunosupressantravi, sealhulgas Benlysta manustamine katkestada kuni selle diagnoosi välistamiseni. Kui PML leiab kinnitust, tuleb immunosupressantravi, sealhulgas ravi Benlysta'ga lõpetada.

Immuniseerimine

Elusvaktsiine ei tohi manustada 30 päeva jooksul enne Benlysta manustamist või Benlysta manustamise ajal, sest selle kliiniline ohutus ei ole kindlaks tehtud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarse ülekandumise kohta elusvaktsiine saanud isikutelt Benlysta't saavatele patsientidele.

Ravimi toimemehhanismi tõttu võib belimumab mõjutada immuunvastust. Kuid 23-valentse pneumokokkvaktsiini suhtes tekkivat immuunvastust hindavas väikeses uuringus oli üldine immuunvastus erinevate serotüüpide suhtes Benlysta't saavatel SLE patsientidel sarnane võrreldes vaktsineerimise ajal standardset immunosupressiivset ravi saanud patsientidega. Puuduvad piisavad andmed järelduste tegemiseks teiste vaktsiinide suhtes tekkiva immuunvastuse kohta.

Piiratud hulgal saadud andmed näitavad, et Benlysta ei mõjuta oluliselt enne selle manustamist saadud immuniseerimiste suhtes tekkinud immuunvastuse püsimist. Ühes lisauuringus leiti, et väikesel rühmal patsientidel, kes olid eelnevalt saanud teetanuse, pneumokoki või gripi vastast vaktsiini, püsis kaitsev tiiter pärast ravi Benlysta'ga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Immunomoduleerivate ravimite, sh Benlysta toimele võib suurened risk pahaloomuliste kasvajate tekkeks. Ettevaatlik peab soovitatavalt olema kaaludes Benlysta-ravi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja, või kaaludes ravi jätkamist patsientidel, kellel tekib pahaloomuline kasvaja. Viimase viie aasta jooksul esinenud pahaloomulise kasvajaga patsiente ei ole uuritud, erandiks on basaali- või soomusrakuline nahavähk või emakakaelavähk, mis on täielikult eemaldatud või adekvaatselt ravitud.

Polüsorbaat 80 sisaldus

See ravim sisaldab polüsorbaati 80 (vt lõik 2), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumisaldus

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on praktiliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vivo koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Kroonilise põletiku korral pärsib teatud tsütokiinide taseme tõus mõnede CYP450 ensüümide moodustumist. Ei ole teada, kas belimumab võib olla selliste tsütokiinide kaudne modulaator. Ei saa välistada CYP aktiivsuse kaudse vähenemise riski belimumabi toimele. Belimumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleks terapeutilist jälgimist kaaluda patsientide puhul, kes saavad ravi CYP substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks ja mille annust kohandatakse individuaalselt (nt varfariin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad Benlysta'ga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Benlysta kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Peale oodatava farmakoloogilise toime ehk B-rakkude arvu vähenemise ei näita ahvidega läbi viidud loomkatsed otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Benlysta't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Benlysta eritub rinnapiima või imendub pärast suu kaudu manustamist süsteemselt. Belimumabi on siiski leitud emaste ahvide piimast, kellele manustati 150 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel.

Kuna ema antikehad (IgG) erituvad rinnapiima, on soovitatav teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmise või ravi Benlysta'ga, võttes arvesse rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed belimumabi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole nõuetekohaselt hinnatud mõju meeste ja naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Belimumabi farmakoloogiliste omaduste alusel ei ole oodata kahjulikku mõju nendele tegevustele. Patsiendi sooritusvõime hindamisel sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, mootorseid või kognitiivseid oskusi ning on soovitatav arvestada patsiendi kliinilist seisundit ja Benlysta kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Belimumabi ohutust SLE patsientidel on hinnatud kolmes registratsioonieelses platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus ja ühes järgnevas piirkondlikus platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus, ühes platseebokontrolliga subkutaanse manustamise uuringus ning kahes turuletulekujärgses platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus; ohutust luupusnefriidiga patsientidel on hinnatud ühes platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus.

Järgnevas tabelis toodud andmed on saadud Benlysta intravenoosel manustamisel 674-le SLE patsiendile kolmes registratsioonieelses kliinilises uuringus ja 470-le patsiendile järgnevas platseebokontrolliga uuringus (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ühe tunni jooksul päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda iga 28 päeva järel 52 nädala jooksul) ning 556-lt SLE patsiendilt, kes said Benlysta't subkutaanselt (annuses 200 mg üks kord nädalas kuni 52 nädala jooksul). Esitatud ohutusandmed sisaldavad mõnedelt SLE patsientidelt pärast 52. nädalat saadud andmeid. Toodud andmed on saadud lisaks 224-lt aktiivse luupusnefriidiga patsiendilt, kes said Benlysta't intravenooselt (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta kuni 104 nädala jooksul). Lisatud on ka turuletulekujärgsetel teadetel põhinevad andmed.

Enamik patsiente said ka ühte või enamat järgnevalt loetletud samaaegset SLE ravi: kortikosteroidid, immunomoduleerivad ravimid, malaariavastased ravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

Kõrvaltoimeid kirjeldati 84%-l Benlysta'ga ravitud ja 87%-l platseebot saanud patsientidest. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime ($\geq 5\%$ -l SLE patsientidest, kes said Benlysta't pluss tavaravi, ning esinemissagedusega $\geq 1\%$ rohkem kui platseebo puhul) oli nasofarüingiit. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli Benlysta'ga ravitud patsientide seas 7% ja platseebot saanud patsientide seas 8%.

Kõige sagedamini tekkinud kõrvaltoimed ($> 5\%$ -l aktiivse luupusnefriidiga patsientidest, kes said Benlysta't pluss tavaravi) olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid ja vöötohatis. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli Benlysta'ga ravitud patsientide seas 12,9% ja platseebot saanud patsientide seas 12,9%.

Ranked nahareaktsioonid: Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kasutatud esinemissageduse kategooriad on järgmised:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esitatud on mõlema ravimvormi puhul täheldatud suurim esinemissagedus.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime(d)
Infektsioonid ja infestatsioonid ¹	Väga sage	Bakteriaalsed infektsioonid, nt bronhiit, kuseteede infektsioon
	Sage	Viiruslik gastroenteriit, farüngiit, nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid ²
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
	Harv	Hilist tüüpi mitteägedad ülitundlikkusreaktsioonid
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon
	Aeg-ajalt	Suitsidaalne käitumine, suitsiidimõtted
Närvisüsteemi häired	Sage	Migreen
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Süstekohta reaktsioonid ³ , urtikaaria, lööve
	Aeg-ajalt	Angioödeem
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid ² , palavik

¹ Lisateavet saate „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4 „Infektsioonid“.

² „Ülitundlikkusreaktsioonid“ hõlmavad terminite rühma (sh anafülaksia) ja võivad avalduda erinevate sümptomitena, sealhulgas hüpotensiooni, angioödeemi, urtikaaria või muu lööbe, sügeluse ja hingeldusena. „Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid“ hõlmavad terminite rühma ja võivad avalduda erinevate sümptomitena, sealhulgas bradükardia, lihasevalu, peavalu, lööbe, urtikaaria, palaviku, hüpotensiooni, hüpertensiooni, pearingluse ja liigesevaluna. Nähtude ja sümptomite kattumise tõttu ei ole kõikidel juhtudel võimalik eristada ülitundlikkusreaktsioone ja infusiooni või süstimisega seotud süsteemseid reaktsioone.

³ Kehtib ainult subkutaanse ravimvormi kohta.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt esitatud andmed on saadud kolmest registratsioonieelsest intravenoosse manustamise kliinilisest uuringust (ainult 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosne annus) ja subkutaanse manustamise kliinilisest uuringust. „Infektsioonid“ ja „Psühhiaatrilised häired“ sisaldavad ka turuletulekujärgsest uuringust saadud andmeid.

Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid ja ülitundlikkus: Infusiooni või süstimisega seotud süsteemseid reaktsioone ja ülitundlikkust on üldjuhul täheldatud ravimi manustamise päeval, kuid ägedad ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida ka mitmeid päevi pärast ravimi manustamist. Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on esinenud allergiat mitmete ravimite suhtes või väljendunud ülitundlikkusreaktsioone.

Intravenoosse manustamise järgse 3 päeva jooksul esinenud infusiooniga seotud reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli Benlysta't saanud rühmas 12% ja platseebot saanud rühmas 10%; püsivat ravi lõpetamist vajasid vastavalt 1,2% ja 0,3%.

Süstimisjärgsete süsteemsete reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus 3 päeva jooksul pärast subkutaanset manustamist oli Benlysta't saanud rühmas 7% ja platseebot saanud rühmas 9%. Subkutaanselt manustatud Benlysta'ga seotud ja ravi alalist lõpetamist vajanud kliiniliselt olulistest ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 0,2%-l Benlysta't saanud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil.

Infektsioonid: Ravimi intravenoosse ja subkutaanse manustamise registreerimiselsetes SLE uuringutes oli infektsioonide üldine esinemissagedus nii Benlysta't kui platseebot saanud rühmas 63%. Infektsioonid, mida esines vähemalt 3%-l Benlysta't saanud patsientidest ja vähemalt 1% võrra sagedamini kui platseebo puhul, olid ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, bronhiit ja bakteriaalne kuseteede infektsioon. Tõsiseid infektsioone esines 5%-l patsientidest nii Benlysta't kui platseebot saanud rühmas; tõsised oportunistlikud infektsioonid moodustasid nendest vastavalt 0,4% ja 0%. Ravi lõpetamiseni viinud infektsioonid tekkisid 0,7%-l Benlysta'ga ravitud ja 1,5%-l platseebot saanud patsientidest. Mõned infektsioonid olid rasked või lõppesid surmaga.

Teavet SLE-ga lastel täheldatud infektsioonide kohta vt allpool lõigust „Lapsed“.

Luupusnefriidi uuringus said patsiendid standardset foonravi (vt lõik 5.1) ja üldine infektsioonide esinemissagedus oli 82% Benlysta't saanud rühmas võrreldes 76%-ga platseebot saanud rühmas. Tõsiseid infektsioone tekkis 13,8%-l patsientidest Benlysta rühmas ja 17,0%-l patsientidest platseeborühmas. Surmaga lõppenud infektsioone esines 0,9%-l (2/224) Benlysta't saanud ja 0,9%-l (2/224) platseebot saanud patsientidest.

Randomiseeritud, topeltpimedas, 52 nädalat kestvas turuletulekujärgses SLE ohutusuuringus (BEL115467), kus täiskasvanutel hinnati suremust ja spetsiifilisi kõrvalnähte, esines raskeid infektsioone 3,7%-l Benlysta'ga ravitud patsientidest (10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt) võrreldes 4,1%-ga platseeborühmas. Surmaga lõppevaid infektsioone (nt pneumoonia ja sepsis) oli 0,45% (9/2002) Benlysta rühmas võrreldes 0,15%-ga (10/2001) platseebo rühmas, samas oli üldsuresus vastavalt 0,50% (10/2002) ja 0,40% (8/2001). Enamik surmaga lõppenud infektsioonidest tekkis esimese 20 nädala jooksul, kui patsiente raviti Benlysta'ga.

Psühhiaatrilised häired: Registratsioonielsetes intravenoosse manustamise SLE kliinilistes uuringutes teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 1,2%-l (8/674) 10 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta'ga ravitud ja 0,4%-l (3/675) platseebot saanud patsientidest. Rasket depressiooni kirjeldati 0,6%-l (4/674) 10 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta'ga ravitud ja 0,3%-l (2/675) platseebot saanud patsientidest. Benlysta'ga ravitud patsientide seas täheldati kahte suitsiidijuhtu (sealhulgas ühte 1 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta kasutamisel).

Turuletulekujärgses SLE uuringus teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 1,0%-l (20/2002) Benlysta'ga ravitud ja 0,3%-l (6/2001) platseebot saanud patsientidest. Rasket depressiooni kirjeldati 0,3%-l (7/2002) Benlysta'ga ravitud ja < 0,1%-l (1/2001) platseebot saanud patsientidest. Tõsiste suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise või ilma suitsiidikavatsuseta enesevigastamise üldine esinemissagedus oli 0,7% (15/2002) Benlysta't saanud patsientidel ja 0,2% (5/2001) platseeborühmas. Suitsiidijuhtudest ei teatatud kummaski rühmas.

Ülalloetletud intravenoosse manustamise SLE uuringutest ei jäetud välja psühhiaatriliste häirete anamneesiga patsiente.

Subkutaanse manustamise SLE kliinilises uuringus, kust jäeti välja psühhiaatriliste häirete anamneesiga patsiendid, teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 0,2%-l (1/556) Benlysta'ga ravitud patsientidest ning mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Kummaski rühmas ei teatatud rasketest depressiooniga seotud juhtumitest ega suitsiididest.

Leukopeenia: Kõrvaltoimena kirjeldatud leukopeenia esinemissagedus SLE patsientidel oli Benlysta rühmas 3% ja platseeborühmas 2%.

Süstekoha reaktsioonid: Ravimi subkutaanse manustamise SLE uuringus oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 6,1% (34/556) ja 2,5% (7/280) vastavalt Benlysta't ja platseebot saanud patsientidel. Need süstekoha reaktsioonid (kõige sagedamini valu, punetus, verevalum, sügelus ja induratsioon) olid kerge kuni keskmise raskusega. Enamiku puhul ei olnud vaja ravi lõpetada.

Lapsed

Laste kõrvaltoimete profiil põhineb ühel subkutaansel ja ühel intravenoosel uuringul.

52-nädalases avatud uuringus, kus 25 SLE-ga last (vanuses 10 kuni 17 aastat) said subkutaanselt Benlystat täiskasvanutega võrreldava annusega (200 mg/kg kindlaksmääratud annustamisintervalliga, samaaegsete ravimeetodite taustal), oli Benlysta subkutaanselt saanud laste ohutusprofiil kooskõlas belimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

52-nädalases platseebokontrolliga uuringus, kus 53 SLE-ga patsienti (vanuses 6 kuni 17 aastat) said Benlystat (10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt 0., 14., 28. päeval ja seejärel iga 28 päeva järel, samaaegsete ravimeetodite taustal), ei täheldatud 12-aastastel ja vanematel lastel (n = 43) uusi ohusignaale. Ohutusandmed alla 12-aastaste laste (n = 10) kohta on piiratud.

Infektsioonid

5 kuni 11-aastaste rühm: infektsioone teatati 8-l 10-st Benlystat intravenoosselt saanud patsiendist ja 3-l 3-st platseebot saanud patsiendist ning tõsiseid infektsioone teatati 1-l 10-st Benlystat intravenoosselt saanud patsiendist ja 2-l 3-st platseebot saanud patsiendist (vt lõik 4.4).

12 kuni 17-aastaste rühm: infektsioone teatati 22-l 43-st Benlystat intravenoosselt saanud patsiendist ja 25-l 37-st platseebot saanud patsiendist ning tõsiseid infektsioone teatati 3-l 43-st Benlystat intravenoosselt saanud patsiendist ja 3-l 37-st platseebot saanud patsiendist. Avatud jätku-uuringus esines üks surmaga lõppenud infektsioon patsiendil, kes sai Benlystat intravenoosselt.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Benlysta üleannustamise kliiniline kogemus on piiratud. Üleannustamisjuhtudega seoses kirjeldatud kõrvaltoimed on olnud kooskõlas belimumabi puhul oodatuga.

Inimestele on veeniinfusiooni teel manustatud kaks kuni 20 mg/kg kehakaalu kohta annust 21-päevase vahetusega, kusjuures kõrvaltoimete esinemissagedus ega raskus ei suurenenud 1, 4 või 10 mg/kg kehakaalu kohtaannustega võrreldes.

Tahtmatu üleannustamise korral tuleb patsienti hoolega jälgida ning vajadusel alustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG04

Toimemehhanism

Belimumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha, mis on spetsiifiline lahustuva inimese B-lümfootsüüte stimuleeriva valgu suhtes (BLyS, nimetatakse ka BAFF ja TNFSF13B). Belimumab blokeerib lahustuva BLyS'i, mis on vajalik B-rakkude ellujäämiseks, seondumise oma retseptoritega B-rakkudel. Belimumab ei seonu otseselt B-rakkudega, kuid seondudes BLyS'iga, pärsib belimumab B-rakkude, sh autoreaktiivsete B-rakkude ellujäämist ning vähendab B-rakkude diferentseerumist immuunglobuliine produtseerivateks plasmarakkudeks.

SLE ja teiste autoimmuunhaigustega patsientidel on BLyS'i tase kõrgenenud. Esineb seos BLyS'i plasmasisalduse ja SLE haiguse aktiivsuse vahel. BLyS'i taseme suhteline roll SLE patofüsioloogias ei ole täielikult kindlaks tehtud.

Farmakodünaamilised toimed

Benlysta't saanud SLE patsientidel oli 52. nädalal IgG taseme mediaan vähenenud 11% võrreldes 0,7% suurenemisega platseebot saanud patsientidel.

Ravieelse anti-dsDNA antikehade leiuga patsientide seas oli anti-dsDNA antikehade taseme mediaan 52. nädalal vähenenud 56% Benlysta't saanud patsientidel ja 41% platseebot saanud patsientidel. Ravieelse anti-dsDNA antikehade leiuga patsientide seas oli 18%-l Benlysta'ga ravitud patsientidest 52. nädalaks anti-dsDNA antikehade leid muutunud negatiivseks, vastav näitaja platseeborühmas oli 15%.

Komplemendi madala sisaldusega SLE patsientide seas täheldati 52. nädalal C3 ja C4 sisalduse normaliseerumist vastavalt 42%-l ja 53%-l Benlysta't saanud ning 21%-l ja 20%-l platseebot saanud patsientidest.

Benlysta toimel oli 52. nädalal oluliselt vähenenud tsirkuleerivate B-rakkude üldarv, ülemineku staadiumis olevate, naiivsete ja SLE B-rakkude ning samuti plasmarakkude arv. Naiivsete ja ülemineku staadiumis olevate B-rakkude, samuti SLE B-rakkude vähenemist täheldati juba 8. nädalal. Mälurakkude arv esialgu suurenes ning vähenes 52. nädalaks aeglaselt algväärtuste poole.

Kontrollita SLE jätku-uuringus hinnati B-rakkude ja IgG vastust pikaajalisele intravenoossele Benlysta-ravile. Pärast 7 ja pool aastat kestnud ravi (sealhulgas 72-nädalane põhiuuring) täheldati erinevate B-rakkude alarühmade märkimisväärselt ja püsivat vähenemist, mille tulemuseks oli naiivsete B-rakkude 87%, mälu-B-rakkude 67%, aktiveeritud B-rakkude 99% ja plasmarakkude 92% vähenemise mediaan pärast enam kui 7 aastat kestnud ravi. Ligikaudu 7 aastat hiljem täheldati IgG taseme 28% vähenemise mediaani, kus 1,6%-l uuritavatest tekkis IgG taseme langus alla 400 mg/dl. Uuringu käigus püsis kõrvaltoimete teatatud esinemissagedus üldjuhul muutumatuna või vähenes.

Aktiivse luupusnefriidiga patsientidel leiti Benlysta (10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt) või platseebo-ravi järel seerumi IgG taseme tõus, mida seostati vähenenud proteiinuuriaga. Benlysta rühmas täheldati väiksemat IgG taseme tõusu võrreldes platseeboga, mis oli teadaoleva belimumabi toimemehhanismi korral oodatud. 104. nädalal oli IgG taseme protsentuaalse tõusu mediaan võrreldes uuringu algusega 17% Benlysta'ga ja 37% platseeboga. Täheldatud autoantikehade vähenemine, komplemendi taseme tõus ja tsirkuleerivate B-rakkude üldarvu ja B-rakkude alarühmade arvu vähenemine olid SLE uuringutega kooskõlas.

Ühes SLE-ga lastel (vanuses 6 kuni 17 aastat) läbi viidud intravenoosse manustamise uuringus ja ühes SLE-ga lastel (vanuses 10 kuni 17 aastat) läbi viidud subkutaanse manustamise uuringus oli farmakodünaamiline vastus kooskõlas täiskasvanute andmetega.

Immunogeensus

Ravimi subkutaanse manustamise uuringus, kus testiti enam kui 550 SLE täiskasvanud patsiendilt saadud seerumiproove, ei leitud belimumabi vastaseid antikehi belimumabi 200 mg subkutaanse manustamise ajal ega pärast ravi. Luupusnefriidi uuringus, kus 224 täiskasvanud patsienti said Benlysta't annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt, ei leitud belimumabi vastaseid antikehi.

Ühes intravenoosse manustamise uuringus 6- kuni 17-aastastel SLE-ga lastel (n = 53) ja ühes subkutaanse manustamise uuringus 10- kuni 17-aastastel SLE-ga lastel (n = 25) ei tekkinud ühelgi patsiendil belimumabivastaseid antikehi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

SLE

Subkutaanne süstimine

Benlysta subkutaanse manustamise efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases III faasi uuringus (HGS1006-C1115; BEL112341), kus osales 836 täiskasvanud patsienti Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi klassifikatsiooni kriteeriumidele vastava SLE kliinilise diagnoosiga. Sobilikel patsientidel oli aktiivne SLE, mida defineeriti kui SELENA-SLEDAI koori ≥ 8 ja positiivset tuumavastaste antikehade (ANA või anti-dsDNA) analüüsi tulemust (ANA tiiter $\geq 1:180$ ja/või positiivne anti-dsDNA leid [≥ 30 ühikut/ml]) skriiningul. Patsiendid said stabiilset SLE raviskeemi (tavaravi), kuhu kuulusid (üksinda või kombinatsioonis) järgmised ravimid: kortikosteroidid, malaariavastased ravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või teised immunosuppressandid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus või raske aktiivne luupusnefriit.

Uuring viidi läbi Ameerika Ühendriikides, Lõuna-Ameerikas, Euroopas ja Aasias. Patsientide mediaanvanus oli 37 aastat (vahemik: 18...77 aastat) ning enamik (94%) olid naised. Foonravi sisaldas kortikosteroide (86%; $> 7,5$ mg ööpäevas prednisolooni ekvivalenti 60%), immunosuppressante (46%) ja malaariavastaseid ravimeid (69%). Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama 200 mg belimumabi või platseebot subkutaanselt üks kord nädalas 52 nädala jooksul.

Uuringu alguses oli 62,2%-l patsientidest kõrge haiguse aktiivsus (SELENA SLEDAI skoor ≥ 10), 88%-l patsientidest olid haigusest haaratud nahk ja limaskestad, 78%-l skeleti-lihassüsteem, 8%-l vereloome, 12%-l neerud ja 8%-l veresoonted.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja (SLE ravile reageerimise indeks), mis määratles ravivastuse, mis pidi 52. nädalal vastama kõikidele järgmistele kriteeriumidele uuringu algusega võrreldes:

- SELENA-SLEDAI skoori langus ≥ 4 punkti ja
- ükski uus organsüsteem ei vasta BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*, Briti saarte luupuse hindamisgrupp) skoorile A või kaks uut organsüsteemi vastavad BILAG skoorile B, ning
- puudub PGA (*Physician's Global Assessment*, arsti üldhinnangu) skoori halvenemine (tõus $< 0,30$ punkti)

SLE ravile reageerimise indeks (SRI) mõõdab SLE haiguse aktiivsuse paranemist ilma ühegi organsüsteemi seisundi või patsiendi üldseisundi samaaegse halvenemiseta.

Tabel 1. Ravivastuse määr 52. nädalal

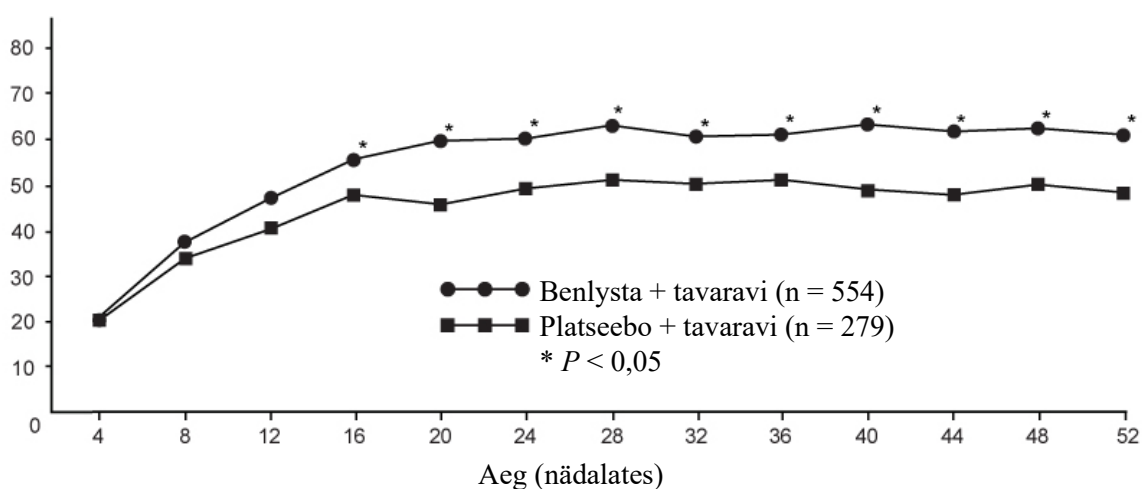
Ravile reageerinuid (%)	Ravivastus ¹	Platseebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg kord nädalas (n = 554)
	SLE ravile reageerimise indeks	48,4%	61,4% (p = 0,0006)
	Täheldatud erinevus võrreldes platseeboga		12,98%
	Šansisuhe (95% CI) vs. platseebo		1,68 (1,25; 2,25)
	SLE ravile reageerimise indeksi komponendid		
	Patsientide protsent, kellel esines SELENA-SLEDAI langus ≥ 4	49,1%	62,3% (p = 0,0005)
	Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist BILAG indeksi järgi	74,2%	80,9% (p = 0,0305)
	Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist PGA järgi	72,8%	81,2% (p = 0,0061)

¹ Analüüsidesid jäeti välja kõik uuritavad, kelle kohta puudus ükskõik millise komponendi alghinnang (1 platseebo; 2 Benlysta puhul).

² Kõik patsiendid said tavaravi.

Ravirühmade vahelised erinevused olid avaldunud 16. nädalaks ja püsisid kuni 52. nädalani (joonis 1).

Joonis 1. SRI ravivastuse saavutanute osakaal visiidi järgi



SLE ägenemist defineeriti modifitseeritud SELENA SEDAI SLE ägenemise indeksi järgi. Esimese ägenemise risk vähenes 52 jälgimisinädala jooksul 22% Benlysta rühmas platseeborühmaga võrreldes (riskitiheduste suhe = 0,78; p = 0,0061). Mediaanaeg esimese ägenemiseni pikenes Benlysta't saanud

ägenemisega patsientide seas võrreldes platseeboga (190 päeva vs. 141 päeva). 52 jälgimisnädala jooksul täheldati raskeid ägenemisi 10,6%-l patsientidest Benlysta rühmas ja 18,2%-l platseeborühmas (täheldatud ravierinevus = -7,6%). Raskete ägenemiste risk vähenes 52 jälgimisnädala jooksul Benlysta rühmas platseeborühmaga võrreldes 49% (riskitiheduste suhe = 0,51; $p = 0,0004$). Mediaanaeg esimese raske ägenemiseni pikenes Benlysta't saanud raskekujulise ägenemisega patsientide seas võrreldes platseeboga (171 päeva vs. 118 päeva).

Patsientide protsent, kes said uuringueelselt üle 7,5 mg ööpäevas prednisolooni (või selle ekvivalenti) ning kelle keskmist kortikosteroidi annust vähendati nädalatel 40...52 vähemalt 25% võrra algväärtusest kuni annuseni, mis oli ekvivalentne prednisolooni annusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas, oli Benlysta rühmas 18,2% ja platseeborühmas 11,9% ($p = 0,0732$).

Benlysta puhul täheldati FACIT-Fatigue skaalal mõõdetud väsimuse vähenemist platseeboga võrreldes. Skoori kohandatud keskmine muutus algväärtusest 52. nädalal oli oluliselt suurem Benlysta kui platseebo puhul (4,4 vs. 2,7, $p = 0,0130$).

Esmase tulemusnäitaja alarühma analüüs näitas, et ravist said suurimat kasu ravieelselt suurema haiguse aktiivsusega patsiendid, sealhulgas patsiendid SELENA SLEDAI skooriga ≥ 10 või haiguse kontrolli all hoidmiseks steroide vajavad patsiendid või komplemendi madala sisaldusega patsiendid.

Täiendavas, eelnevalt tuvastatud seroloogiliselt aktiivses rühmas ilmnes samuti suurem suhteline ravivastus patsientide seas, kellel oli ravieelselt madal komplemendi sisaldus ja positiivne anti-dsDNA leid; sellest suurema haiguse aktiivsusega rühmast saadud tulemused vt tabel 2.

Tabel 2. Patsiendid, kellel on ravieelselt madal komplemendi tase ja positiivne anti-dsDNA leid

Alarühm	Positiivne anti-dsDNA leid JA madal komplemendi sisaldus	
	Platseebo	Benlysta 200 mg kord nädalas
SRI ravivastuse määr 52. nädalal ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		17,41
Masked ägenemised 52 nädala jooksul:	(n = 108)	(n = 248)
Raske ägenemisega patsiendid (%)	31,5	14,1
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		17,4
Aeg raske ägenemise tekkeni [riskitiheduste suhe (95% CI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Prednisolooni annuse vähendamine $\geq 25\%$ võrra algväärtusest kuni annuseni $\leq 7,5$ mg ööpäevas nädalatel 24...52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		9,3
FACIT-fatigue skoori paranemine algväärtusest 52. nädalal (keskmise):	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (erinevuse mediaan)		2,1

¹ 52. nädala SRI ravivastuse määra analüüsist jäeti välja kõik uuritavad, kelle kohta puudus alghinnang (2 Benlysta puhul).

² Patsientidel, kellel oli uuringueelne prednisolooni annus > 7,5 mg ööpäevas.

Benlysta efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis rituksimabi ühe tsükliga on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 104-nädalases uuringus, kus osales 292 patsienti (BLISS-BELIEVE). Esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes olid 52. nädalal saavutanud kontrolli haiguse üle, mida määratleti kui SLEDAI-2K skoori ≤ 2 , ilma immunosupressantideta ja kortikosteroididega (prednisooni ekvivalendi annus ≤ 5 mg ööpäevas). Selle saavutas 19,4% (n = 28/144) patsientidest, keda raviti Benlysta ja rituksimabi kombinatsiooniga, ning 16,7% (n = 12/72) patsientidest, keda raviti Benlysta ja platseebo kombinatsiooniga (šansside suhe 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Kõrvaltoimete (91,7% vs. 87,5%), tõsiste kõrvaltoimete (22,2% vs. 13,9%) ja tõsiste infektsioonide (9,0% vs. 2,8%) suuremat esinemissagedust täheldati Benlysta ja rituksimabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel Benlysta ja platseebo kombinatsiooni saanutega võrreldes.

Luupusnefriit

Subkutaanne süstimine

Benlysta 200 mg subkutaanse manustamise efektiivsust aktiivse luupusnefriidiga patsientidel hinnati

Benlysta 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse manustamise ning farmakokineetilise mudeli ja simulatsiooni alusel (vt lõik 5.2).

Eelkirjeldatud subkutaanse manustamise SLE uuringutest jäeti välja raske aktiivse luupusnefriidiga patsiendid; siiski oli 12%-l patsientidest neerude organsüsteemi kaasatus uuringu eel (SELENA SLEDAI hinnangu põhjal). Viidi läbi järgmine aktiivse luupusnefriidi uuring.

Intravenoosne infusioon

Benlysta intravenoosse manustamise (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ühe tunni jooksul päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda iga 28 päeva järel) efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud (1:1) topeltpimedas platseebokontrolliga 104-nädalases III faasi uuringus (BEL114054), kus osalesid 448 aktiivse luupusnefriidiga patsienti. Patsientidel oli Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi klassifikatsiooni kriteeriumidele vastav SLE kliiniline diagnoos, biopsia alusel kinnitatud III, IV ja/või V klassi luupusnefriit ja aktiivne neeruhaigus skriinimisel, mis tingis tavaravi vajaduse. Tavaravi oli kortikosteroididega; 0...3 annust intravenoosselt manustatud metüülprednisolooni (500...1000 mg annuse kohta), millele järgnes suukaudne prednisoloon 0,5...1 mg/kg ööpäevas, kogu annusena ≤ 60 mg/ööpäevas, mida vähendati annuseni ≤ 10 mg/ööpäevas 24. nädalal, koos:

- suukaudu manustatud mükofenolaatmofetiiliga 1...3 g/ööpäevas või suukaudse mükofenolaatnaatirumiga 720...2160 mg/ööpäevas indukstioon- ja säilitusraviks või
- intravenoosselt manustatud tsüklofosfamiidiga 500 mg iga 2 nädala järel kokku 6 infusiooni induktsioonraviks, millele järgneb suukaudne asatiopriin annusena 2 mg/kg ööpäevas säilitusravina.

Uuring viidi läbi Aasias, Põhja-Ameerikas, Lõuna-Ameerikas ja Euroopas. Patsientide mediaanvanus oli 31 aastat (vahemik: 18...77 aastat) ning enamik (88%) olid naised.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli PERR (*Primary Efficacy Renal Response*, esmase efektiivsuse neeru ravivastus) 104. nädalal, mida defineeriti kui 100. nädalal kinnitatud ravivastus järgmiste parameetrite korduvatel mõõtmistel 104. nädalaks: valgu ja kreatiniini suhe uriinis (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ja hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² või kui eGFR ei vähene $> 20\%$ ägenemise eelsest väärtusest.

Peamised sekundaarsed tulemusnäitajad olid:

- CRR (*Complete Renal Response*, täielik neeru ravivastus), mida defineeriti kui 100. nädalal kinnitatud ravivastus järgmiste parameetrite korduvatel mõõtmistel 104. nädalaks: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ja eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² või kui eGFR ei vähene $> 10\%$ ägenemise eelsest väärtusest;
- PERR 52. nädalal;
- neerudega seotud sündmuseni või surmani kulunud aeg (neerudega seotud sündmus defineeriti kui lõppstaadiumis neeruhaiguse esimene sündmus, seerumi kreatiniini kahekordistumine, neerukahjustuste süvenemine (mida defineeriti kui proteiinuuria ja/või neerutalituse häired) või neeruhaigusega seotud keelatud ravi saamisena).

PERR ja CRR tulemusnäitajatega tuli steroidravi vähendada tasemele ≤ 10 mg/ööpäevas alates 24. nädalast, et lageda seda ravile reageerimiseks. Nende tulemusnäitajatega loeti patsiendid, kes katkestasid ravi enneaegselt, said keelatud ravi või katkestasid enneaegselt uuringus osalemise, ravile mittereageerijateks.

Patsientide osakaal, kes saavutasid PERR-i 104. nädalal, oli oluliselt suurem Benlysta rühmas võrreldes platseeboga. Peamised sekundaarsed tulemusnäitajad paranesid oluliselt Benlysta rühmas võrreldes platseeboga (tabel 3).

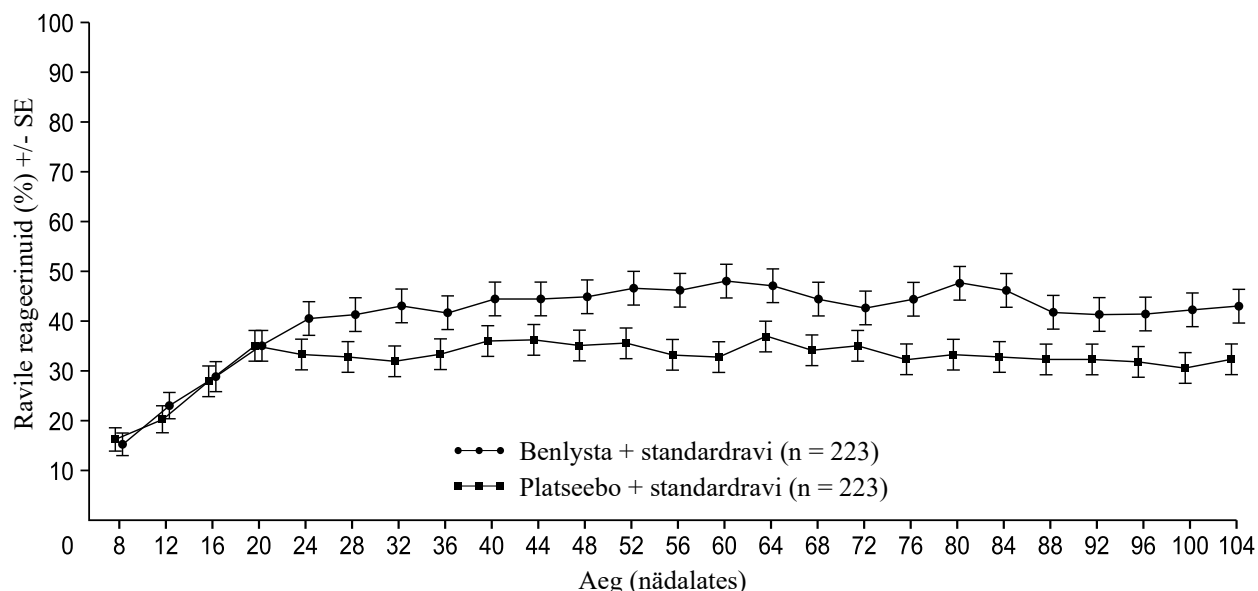
Tabel 3. Efektiivsuse tulemused luupusnefriidiga täiskasvanud patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Täheldatud erinevus vs. platseebo	Šansside/ riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)	p- väärtus
PERR 104. nädalal¹ Ravile reageerinuid	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR-i komponendid					
Valgu ja kreatiniini suhe uriinis ≤ 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 või kui eGFR ei vähene > 20% ägenemise eelsest väärtusest	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ravi õnnestumine ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR 104. nädalal¹ Ravile reageerinuid	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR-i komponendid					
Valgu ja kreatiniini suhe uriinis < 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 või kui eGFR ei vähene > 10% ägenemise eelsest väärtusest	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ravi õnnestumine ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR 52. nädalal¹ Ravile reageerinuid	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Neerudega seotud sündmuse või surmani kulunud aeg¹ Sündmusega patsientide protsent ²	28,3%	15,7%	-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
Sündmuseni kulunud aeg (Riskitiheduste suhe (95% CI))			-		
¹ PERR 104. nädalal oli esimene efektiivsuse analüüs; CRR 104. nädalal, PERR 52. nädalal ja neerudega seotud sündmuseni või surmani kulunud aeg kaasati eeldefineeritud analüüsimise hierarhiasse.					
² Analüüsist surmade välja jätmisel (1 Benlysta'ga; 2 platseeboga) oli neerudega seotud sündmustega patsiente 15,2% Benlysta'ga, võrreldes 27,4% platseeboga (HR = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78).					
³ Ravi ebaõnnestumine: patsientidel, kes võtsid protokolliga keelatud ravimeid.					

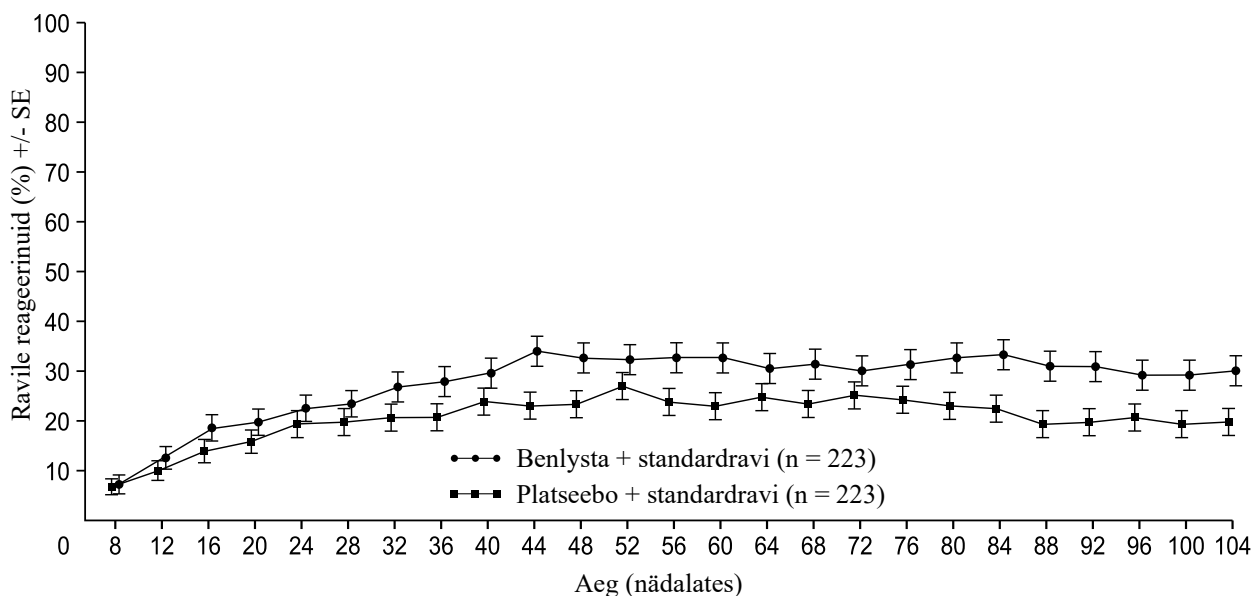
Arvuliselt suurem protsent Benlysta't saanud patsiente saavutas PERR-i 24. nädala alguseks võrreldes platseeboga ja selline ravierinevus säilitati 104. nädalani. Arvuliselt suurem protsent Benlysta't saanud patsiente saavutas CRR-i 12. nädala alguseks võrreldes platseeboga ja selline ravierinevus säilitati 104. nädalani (joonis 2).

Joonis 2. Ravivastuse määrad luupusnefriidiga täiskasvanutel visiidi järgi

Esmase efektiivsuse neeru ravivastuse määr (PERR)

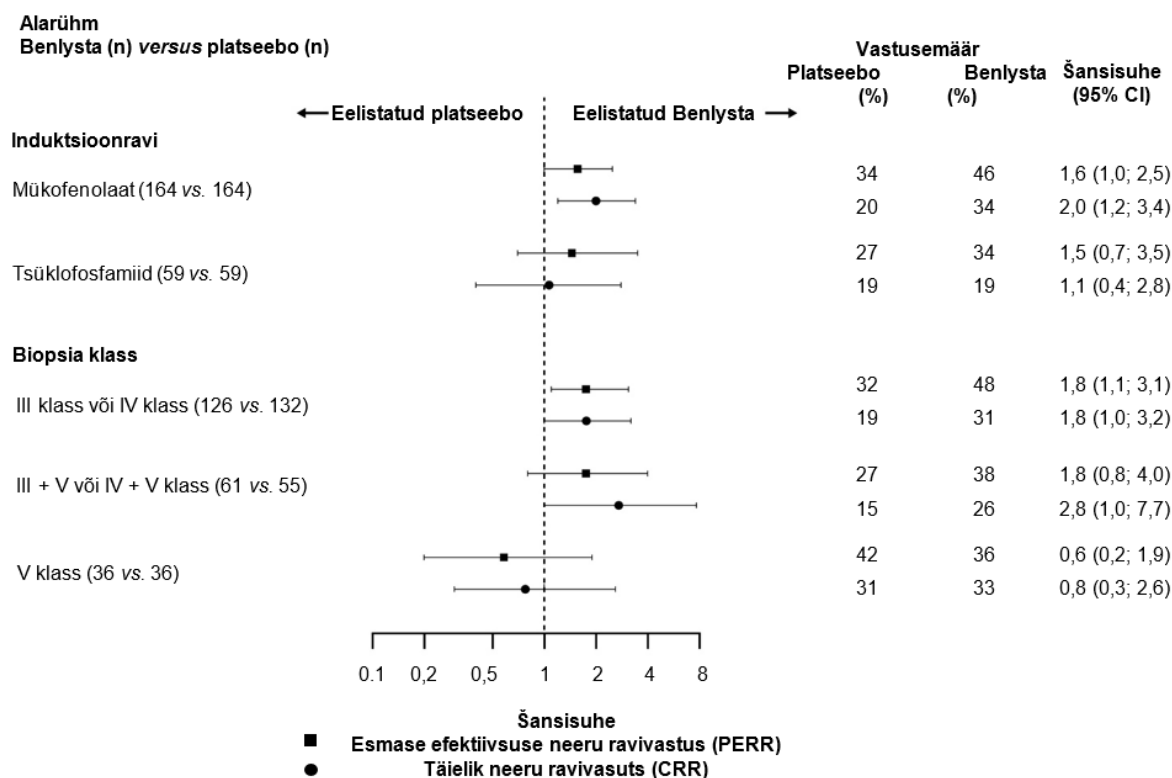


Täielik neeru ravivastus (CRR)



Kirjeldavas alarühmade analüüsis uuriti peamisi efektiivsuse tulemusnäitajaid (PERR ja CRR) induktsioonravi skeemi (mükofenolaat või tsüklofosfamiid) ja biopsia klassi järgi (III või IV klass, III + V klass või IV + V klass või V klass) (joonis 3).

Joonis 3. PERR-i ja CRR-I šansside suhe 104. nädalal alarühmades



Vanus ja rass

Vanus

SLE patsientidel vanuses ≥ 65 aastat, kes said Benlysta't intravenoosselt või subkutaanselt, ei leitud platseebokontrolliga uuringutes erinevust efektiivsuse või ohutuse osas võrreldes üldpopulatsiooniga, siiski ei ole ≥ 65 -aastaste patsientide arv (62 patsienti efektiivsuse osas ja 219 patsienti ohutuse osas) piisav, et otsustada, kas nad reageerivad ravile teistmoodi kui nooremad patsiendid.

Mustanahalised patsiendid

Subkutaanselt manustatava Benlysta platseebokontrolliga uuringutes osales liiga vähe mustanahalisi patsiente, et teha tähendusrikkaid järeldusi rassi mõju kohta kliinilistele ravitulemustele.

Mustanahalistel patsientidel on uuritud intravenoosselt manustatava Benlysta ohutust ja efektiivsust. Praegu olemasolevad andmed on toodud Benlysta 120 mg ja 400 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimi omaduste kokkuvõttes.

Lapsed

SLE

Subkutaanne süste

Benlysta subkutaanse manustamise ohutust ja efektiivsust aktiivse SLE-ga lastele vanuses 5 kuni < 18 aastat toetab populatsiooni farmakokineetiline mudel ja simulatsioon, mis integreerib andmeid avatud farmakokineetilisest uuringust, milles osales 25 aktiivse SLE-ga last, kellele manustati Benlystat subkutaanselt (200908), ja uuringust, milles osales aktiivse SLE-ga lapsi, kellele manustati Benlystat intravenoosselt (PLUTO), mida on kirjeldatud allpool (vt lõik 5.2).

Intravenoosne infusioon

Benlysta ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, 52-nädalases uuringus (PLUTO), milles osales 93 last, kellel oli ACR-i klassifikatsioonikriteeriumide

kohaselt SLE kliiniline diagnoos. Patsientidel oli aktiivne SLE haigus, mis oli defineeritud kui SELENA-SLEDAI skoor ≥ 6 ja positiivsed autoantikehad skriiningul, nagu on kirjeldatud täiskasvanute uuringutes. Patsiendid olid stabiilsel SLE raviskeemil (standardne ravi) ja neil olid sarnased kaasamiskriteeriumid nagu täiskasvanute uuringutes. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli raske aktiivne luupusnefriit, raske aktiivne KNS-i luupus, primaarne immuunpuudulikkus, IgA puudulikkus või ägedad või kroonilised infektsioonid, mis vajasisid ravi. Uuring viidi läbi USA-s, Lõuna-Ameerikas, Euroopas ja Aasias. Patsientide mediaanvanus oli 15 aastat (vahemikus 6 kuni 17 aastat). 5 kuni 11-aastaste rühmas ($n = 13$) oli SELENA-SLEDAI skoor vahemikus 4...13 ja 12...17-aastaste rühmas ($n = 79$) oli SELENA-SLEDAI skoor vahemikus 4...20. Enamik (94,6%) patsientidest olid naised. Uuringul ei olnud statistilist võimsust statistiliste võrdluste tegemiseks ja kõik andmed on kirjeldavad.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli SLE ravivastuse indeks (SRI) 52. nädalal, nagu on kirjeldatud täiskasvanute intravenoosse manustamise uuringutes. Benlysta saanud patsientidel oli SRI ravivastuse saavutanud laste osakaal suurem kui platseeborühmas. Lõppnäitaja üksikute komponentide ravivastus oli kooskõlas SRI omaga (tabel 4).

Tabel 4. Laste ravivastuse määr 52. nädalal

Vastus¹	Platseebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE-le reageerijate indeks (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE reageerija indeksi komponendid		
Patsientide protsent, kellel SELENA SLEDAI vähenes ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,62 (0,69; 3,78)
Patsientide protsent, kellel BILAG-indeksi järgi halvenemist ei täheldatud (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,96 (0,77; 4,97)
Patsientide protsent, kellel PGA järgi ei halvenenud (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analüüsides jäeti välja kõik uuritavad, kellel puudus algtaseme hindamine mis tahes komponendi osas (platseebo puhul 1).

Patsientide seas, kellel esines raske ägenemine, oli esimese raske ägenemise mediaanne uuringupäev Benlysta rühmas 150. päev ja platseeborühmas 113. päev. 52 vaatlusnädala jooksul täheldati raskeid ägenemisi 17,0%-l Benlysta rühmas võrreldes 35,0%-ga platseeborühmas (täheldatud ravi erinevus = 18,0%; riskisuhe = 0,36, 95% CI: 0,15, 0,86). See oli kooskõlas täiskasvanute intravenoosse manustamise kliiniliste uuringute tulemustega.

Kasutades laste reumatoloogia rahvusvaheliste uuringute organisatsiooni/Ameerika reumatoloogiakolledži (PRINTO/ACR) juveniilse SLE ravivastuse hindamiskriteeriume, näitas paranemist suurem osa Benlysta't saanud lastest võrreldes platseeboga (tabel 5).

Tabel 5. PRINTO/ACR ravivastuse määr 52. nädalal

	Patsientide osakaal, kellel on vähemalt 50% paranemine mis tahes kahes viiest komponendist ¹ ja mitte rohkem kui üks ülejäänud komponentidest halveneb rohkem kui 30%		Patsientide osakaal, kellel on vähemalt 30% paranemine 3-s 5-st komponendist ¹ ja mitte rohkem kui üks ülejäänud komponendist halveneb rohkem kui 30%	
	Platseebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Platseebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Vastus, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Täheldatud erinevus vs. platseebo		25,38		25,33
Sansside suhe (95% CI) vs platseebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Viis PRINTO/ACR komponenti olid protsentuaalne muutus 52. nädalal järgmistes näitajates: lapsevanema üldhinnang (Parent GA), lapse üldhinnang, SELENA SLEDAI skoor, 24-tunnine proteinuuria ja laste elukvaliteedi küsimustiku üldise põhiskaala (Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale – PedsQL GC) füüsilise funktsioneerimise domeeni skoor.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Järgnevad subkutaansed farmakokineetilised näitajad põhinevad populatsiooni parameeterväärtustel, mis saadi 661-lt uuritavalt (554 SLE patsienti ja 107 tervet vabatahtlikku), kellele manustati Benlysta't subkutaanselt.

Imendumine

Süstlis sisalduvat Benlysta't manustatakse subkutaanse süstina.

Pärast subkutaanset manustamist oli belimumabi biosaadavus ligikaudu 74%. Tasakaalukontsentratsiooni seisundi ekspositsioon saavutati pärast ligikaudu 11 nädalat kestnud subkutaanset manustamist. Tasakaalukontsentratsiooni seisundis oli belimumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) 108 µg/ml.

Jaotumine

Belimumabi jaotumisel kudedesse oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi jaotusruumala (V_{ss}) ligikaudu 5 liitrit.

Biotransformatsioon

Belimumab on valk, mille arvatav metaboolne rada on lagunemine väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide toimel. Klassikalisi biotransformatsiooni uuringuid ei ole läbi viidud.

Eritumine

Pärast subkutaanset manustamist oli belimumabi terminaalne poolväärtusaeg 18,3 päeva. Süsteemne kliirens oli 204 ml ööpäevas.

Luupusnefriidi uuring

Populatsioonipõhine farmakokineetiline analüüs viidi läbi 224-l luupusnefriidiga täiskasvanud patsiendil, kes said Benlysta't annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt (päevadel 0, 14, 28 ja seejärel iga 28 päeva järel kuni 104 nädalat). Luupusnefriidiga patsientidel oli belimumabi kliirens

neeruhaiguse aktiivsuse tõttu esialgu suurem SLE uuringutes täheldatust; siiski 24 nädala pikkuse ravi järel ja ülejäänud uuringu jooksul olid belimumabi kliirens ja ekspositsioon sarnased SLE patsientidel täheldatuga, kes said belimumabi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt.

Populatsiooni farmakoloogilise mudeli ja simulatsiooni alusel on tasakaaluseisundi keskmised kontsentratsioonid belimumabi subkutaanset manustamisel annuses 200 mg üks kord nädalas luupusnefriidiga täiskasvanutel tõenäoliselt sarnased sellega, mida täheldatakse luupusnefriidiga täiskasvanud patsientidel, kes saavad belimumabi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 4 nädala järel.

Patsientide erirühmad

Lapsed: Subkutaanselt manustatud belimumabi farmakokineetilised parameetrid põhinevad 25 patsiendi populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil II faasi farmakokineetilisest uuringust, kus SLE-ga lapsed said belimumabi subkutaanselt, ja II faasi uuringust, kus SLE-ga lapsed said belimumabi intravenoosselt. Pärast 200 mg belimumabi subkutaanset manustamist 5...18-aastastele lastele [üks kord nädalas (patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg), iga 10 päeva järel (patsiendid kehakaaluga $30 < 50$ kg) või iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga $15 < 30$ kg)] on belimumabi keskmine püsikontsentratsioon hinnanguliselt sarnane täiskasvanud SLE-ga isikute omaga pärast 200 mg belimumabi subkutaanset manustamist nädalas ja sarnane SLE-ga laste omaga pärast belimumabi intravenooset manustamist annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta 0., 14. ja 28. päeval ning seejärel 4-nädalaste intervallidega. Simuleeritud püsiseisundi geomeetriline keskmine C_{max} , C_{avg} , C_{min} ja AUC (arvutatud annustamisintervalli jooksul) on hinnanguliselt 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ ja 834 päeva $\cdot\mu\text{g/ml}$ lastel kaaluga ≥ 50 kg, kes saavad belimumabi üks kord nädalas, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ ja 1051 päeva $\cdot\mu\text{g/ml}$ lastel kaaluga 30 kuni < 50 kg, kes saavad belimumabi iga 10 päeva järel, ning 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ ja 1438 päeva $\cdot\mu\text{g/ml}$ lastel kaaluga 15 kuni < 30 kg, kes saavad belimumabi iga 2 nädala järel.

Eakad: Benlysta kasutamist on uuritud piiratud arvil eakatel patsientidel. Subkutaanse ravi populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud vanus belimumabi ekspositsiooni. Kuid arvestades ≥ 65 -aastaste isikute väikest arvu, ei saa lõplikult välistada vanuse mõju.

Neerukahjustus: Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata neerukahjustuse mõju belimumabi farmakokineetikale. Kliinilise arenduse käigus uuriti Benlysta kasutamist piiratud arvil kerge (kreatiniini kliirens [CrCl] ≥ 60 ja < 90 ml/min), mõõduka (CrCl ≥ 30 ja < 60 ml/min) või raske (CrCl ≥ 15 ja < 30 ml/min) neerukahjustusega SLE patsientidel: 121 kerge neerukahjustusega patsienti ja 30 mõõduka neerukahjustusega patsienti said Benlysta't subkutaanselt; 770 kerge neerukahjustusega, 261 mõõduka neerukahjustusega ja 14 raske neerukahjustusega patsienti said Benlysta't intravenoosselt.

Ei ole täheldatud neerukahjustuse tagajärjel tekkinud süsteemse kliirensi kliiniliselt olulist vähenemist. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine soovitatav.

Maksakahjustus: Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata maksakahjustuse mõju belimumabi farmakokineetikale. IgG1 molekulid nagu belimumab kataboliseeritakse laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide poolt, mis ei piirdu maksakoega ning maksafunktsiooni muutused ei mõjuta tõenäoliselt belimumabi eliminatsiooni.

Kehakaal/kehamassiindeks (KMI)

Kehakaalu ja KMI mõju belimumabi ekspositsioonile subkutaanse manustamise järgselt täiskasvanutel ei loetud kliiniliselt oluliseks. Kehakaalu põhjal puudus oluline mõju efektiivsusele ja ohutusele. Seetõttu ei ole annuse kohandamine täiskasvanutel soovitatav.

Kehakaalu mõju belimumabi ekspositsioonile pärast subkutaanset manustamist lastel on kindlaks tehtud populatsiooni farmakokineetilise mudeli abil. Väiksema kehakaaluga lastel on belimumabi kliirens ja jaotusruumala madalam, mille tulemuseks on suurem ekspositsioon. Selleks, et belimumabi

ekspositsioon jääks vastuvõetavatesse piiridesse ja oleks laste kehakaaluvahemikus ühtlane, manustatakse väiksema kehakaaluga patsientidele belimumabi harvemini (vt lõik 4.2).

Üleminek intravenoosselt subkutaansele manustamisele

SLE

SLE patsientidel, kes läksid iga 4 nädala järel manustatavalt 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt annuselt üle 200 mg subkutaansele annusele (üleminekuperiood 1...4 nädalat), oli esimese subkutaanse annuse eelne belimumabi kontsentratsioon seerumis lähedane subkutaanse manustamise tulemusena saavutatud tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsele kontsentratsioonile (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiliste parameetritega simulatsioonide põhjal olid belimumabi keskmised tasakaalukontsentratsioonid 200 mg subkutaanse manustamise järgselt iga nädal (täiskasvanud patsientidel ja lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga ≥ 50 kg), iga 10 päeva järel (lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga 30 kuni < 50 kg) või iga 2 nädala järel (lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga 15 kuni < 30 kg) sarnased 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 4 nädala järel manustatud annusega.

Luupusnefriit

Esimese kahe intravenoosse annuse saamise järel on esimesel kuni teisel nädalal luupusnefriidiga patsiendid, kes lähevad üle 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt annuselt iganädalasele 200 mg subkutaansele annusele, tõenäoliselt keskmise belimumabi seerumi kontsentratsiooniga, mis sarnaneb patsientidele, kes saavad 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse annuse iga 4 nädala järel populatsioonipõhise farmakokineetika simulatsioonide alusel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ravimi intravenoosne ja subkutaanne manustamine ahvidele viis perifeersete ja lümfoïdkoe B-rakkude arvu oodatava vähenemiseni ilma sellega seotud toksikoloogiliste leidudeta.

Reproduktsiooniuringud on läbi viidud tiinete makaakidega, kellele manustati belimumabi annuses 150 mg/kg kehakaalu kohta veeniinfusiooni teel (see on ligikaudu 9 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist inimesel) iga 2 nädala järel kuni 21 nädala jooksul ning belimumab-ravi ei seostatud otsese või kaudse kahjuliku toimega emaslooma mürgistuse, arengutoksilisuse või teratogeensuse suhtes.

Raviga seotud leiud piirdusid B-rakkude arvu oodatava pöörduva vähenemisega nii emasloomadel kui poegadel ning IgM taseme pöörduva langusega ahvipoegadel. B-rakkude arv taastus pärast belimumab-ravi lõpetamist: pärast ühte aastat poegimisjärgselt täiskasvanud ahvidel ja pärast kolme elukuud ahvipoegadel; IgM tase emakasiseselt belimumabiga kokku puutunud ahvipoegadel taastus kuuendaks elukuuks.

Toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele ahvidel hinnati belimumabi 6-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus, kus belimumabi manustati annustes kuni 50 mg/kg kehakaalu kohta (viimane kaasa arvatud). Seksuaalselt küpsete loomade mees- ja naissuguorganites ei leitud raviga seotud muutusi. Mitteametlikus menstruaaltsükli uuringus emasloomadel ei täheldatud belimumabiga seotud muutusi.

Kuna belimumab on monoklonaalne antikeha, ei ole genotoksilisuse uuringuid läbi viidud. Läbi ei ole viidud ka kartsinogeensuse või fertiilsuse uuringuid (mehed või naised).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiinvesinikkloriid
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E 433)
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Teadmata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Üksikut Benlysta süstlit võib hoida temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C kuni 12 tundi. Süstlit tuleb kaitsta valguse eest ja visata see minema, kui seda ei kasutata 12 tunni jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust I tüüpi klaasist süstlas, millel on fikseeritud (roostevabast terasest) nõel ja nõelakork.

Saadaval 1 ja 4 süstlit sisaldavate pakenditena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Benlysta subkutaanse manustamise põhjalik juhend süstli kasutamisel on toodud pakendi infolehe lõpus (vt „Üksikasjalik juhend“).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/700/006 1 süstel

EU/1/11/700/007 4 süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. juuli 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu>

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Iga viaal sisaldab 120 mg belimumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahus 80 mg belimumabi ml kohta.

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Iga viaal sisaldab 400 mg belimumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahus 80 mg belimumabi ml kohta.

Belimumab on inimese IgG1λ monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetaja rakuliinis (NS0).

Teadaoleva toimega abiaine

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Üks viaal sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80.

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Üks viaal sisaldab 2,0 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni tuhmvalge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Benlysta on näidustatud kasutamiseks täiendava ravina patsientidel alates 5 aasta vanusest, kellel esineb aktiivne, autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ning haiguse aktiivsus on standardravile vaatamata kõrge (nt positiivne anti-dsDNA ja komplemendi madal sisaldus) (vt lõik 5.1).

Benlysta on näidustatud kasutamiseks koos immunosupressiivse foonraviga täiskasvanud patsientidel, kellel on aktiivne luupusnefriit (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Benlysta'ga peab alustama ja jälgima süsteemse erütematoosse luupuse diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Benlysta infusioone tohib manustada infusiooniravi manustamise alase ettevalmistusega tervishoiutöötaja.

Benlysta manustamise järgselt võivad tekkida rasked või eluohtlikud ülitundlikkusreaktsioonid ja infusiooniga seotud reaktsioonid. Patsientidel on ägedate ülitundlikkusnähtude teket kirjeldatud mitmeid tunde pärast infusiooni. Täheldatud on ka kliiniliselt oluliste reaktsioonide kordumist pärast sümptomite esialgset sobivat ravi (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Seetõttu peab Benlysta't manustama kohas, kus on koheseks kasutamiseks kättesaadavad vahendid nimetatud reaktsioonide raviks. On soovitatav vähemalt kahe esimese infusiooni järgselt peavad patsiendid jääma pikemaks ajaks (mitmeks tunniks) kliinilisele jälgimisele, kuna võimalik on hilist tüüpi reaktsioonide teke.

Benlysta-ravi saavad patsiendid peavad olema teadlikud raske või eluohtliku ülitundlikkuse võimalikust tekkeohust ning sümptomite hilise tekke või kordumise võimalusest. Benlysta igakordsel manustamisel peab patsiendile anda pakendi infoleht (vt lõik 4.4).

Annustamine

Enne Benlysta infusiooni võib premedikatsiooniks manustada antihistamiini koos antipüreetikumiga või ilma (vt lõik 4.4).

SLE või aktiivse luupusnefriidiga patsientidel on soovitatav Benlysta annustamisskeem järgmine: 10 mg/kg kehakaalu kohta manustamine päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda 4-nädalaste intervallide järel. Patsiendi seisundit tuleb pidevalt hinnata.

Kui pärast 6 kuud kestnud ravi ei ole saavutatud paremat kontrolli haiguse üle, tuleb SLE patsientidel kaaluda Benlysta'ga lõpetamist.

Aktiivse luupusnefriidiga patsientidel tuleb Benlysta't kasutada koos kortikosteroidide ja mükofenolaadi või tsüklofosfamiidiga induktsioonraviks või mükofenolaadi/asatiopriiniga säilitusraviks.

Üleminek intravenoosselt subkutaansele manustamisele

SLE

Kui SLE patsient viiakse üle Benlysta intravenoosselt manustamiselt subkutaansele manustamisele, peab esimene subkutaanne süst teha 1...4 nädalat pärast viimast intravenoosset annust (vt lõik 5.2).

Luupusnefriit

Kui luupusnefriidiga patsient viiakse üle Benlysta intravenoosselt manustamiselt subkutaansele manustamisele, on soovitatud esimene 200 mg subkutaanne süst teha 1...2 nädalat pärast viimast intravenoosset annust. Selline üleminek peab toimuma mis tahes ajal pärast seda, kui patsient on saanud esimesed kaks intravenoosset annust (vt lõik 5.2).

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed ≥ 65 -aastaste patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Benlysta't tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega. Annuse muutmine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Belimumabi kasutamist on uuritud väikesel arvul neerukahjustuse ja süsteemse erütematoosse luupusega patsientidel.

Olemasolevate andmete põhjal ei ole kerge, keskmise raskusega või raske neerukahjustuse korral vaja annust muuta. Andmete puudumise tõttu peab siiski olema ettevaatlik raske neerukahjustusega patsientide ravimisel (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Benlysta'ga eriuuringuid läbi viidud. Maksakahjustusega patsiendid ei vaja tõenäoliselt annuse muutmist (vt lõik 5.2).

Lapsed

SLE

Benlysta soovitatav annustamisskeem 5-aastastele ja vanematele lastele on järgmine: 10 mg/kg kehakaalu kohta manustamine päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda 4-nädalaste intervallide järel.

Benlysta intravenoosse manustamise ohutus ja efektiivsus lastel alla 5 aasta vanuse ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Luupusnefriit

Benlysta intravenoosse manustamise ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Benlysta't manustatakse veeniinfusiooni teel pärast lahustamist ja lahjendamist. Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks, lahjendamiseks ja säilitamiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

Benlysta infusioon peab kestma ühe tunni.

Benlysta't ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võib vähendada infusiooni kiirust või infusiooni katkestada. Kui patsiendil tekib potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime, tuleb infusioon otsekohe katkestada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Järgmistes täiskasvanute ja laste patsiendirühmades ei ole Benlysta kasutamist uuritud ning seda ei soovitata:

- raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus (vt lõik 5.1);
- HIV;
- anamneesis või praegu esinev B- või C-hepatiit;
- hüpogammaglobulineemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) või IgA puudulikkus ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$);

- anamneesis elundisiirdamine või vereloome tüvirakkude/luuüdi siirdamine või neerusiirdamine.

Kasutamine koos B-rakkude vastu suunatud raviga

Olemasolevad andmed ei toeta rituksamabi ja Benlysta koosmanustamist SLE patsientidel (vt lõik 5.1). Benlysta kasutamisel koos B-rakkude vastu suunatud muu raviga peab olema ettevaatlik.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Benlysta manustamisega seoses võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid ja infusiooniga seotud reaktsioonid, mis võivad olla rasked ja lõppeda surmaga. Raske reaktsiooni tekkimisel tuleb Benlysta manustamine katkestada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.2). Ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk on suurim pärast esimest kahte infusiooni; siiski tuleb selle ohuga arvestada iga infusiooni puhul. Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on esinenud allergiat mitmete ravimite suhtes või väljendunud ülitundlikkust.

Enne Benlysta infusiooni võib premedikatsiooniks manustada antihistamiini koos antipüreetikumiga või ilma. Puuduvad piisavad andmed selle kohta, kas premedikatsioon võib vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust või raskust.

Kliinilistes uuringutes esines raskeid infusiooniga seotud ja ülitundlikkusreaktsioone ligikaudu 0,9%-l täiskasvanud patsientidest ning nendeks olid anafülaktiline reaktsioon, bradükardia, hüpotensioon, angioödem ja hingeldus. Infusiooniga seotud reaktsioone esines sagedamini esimese kahe infusiooni ajal ning nende esinemissagedus vähenes järgnevate infusioonide puhul (vt lõik 4.8). Patsientidel on ägedate ülitundlikkusnähtude teket kirjeldatud mitmeid tunde pärast infusiooni. Täheldatud on ka kliiniliselt oluliste reaktsioonide kordumist pärast sümptomite esialgset sobivat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Seetõttu peab Benlysta't manustama kohas, kus on koheseks kasutamiseks kättesaadavad vahendid nimetatud reaktsioonide raviks. On soovitatav vähemalt kahe esimese infusiooni järgselt peavad patsiendid jääma pikemaks ajaks (mitmeks tunniks) kliinilisele jälgimisele, kuna võimalik on hilist tüüpi reaktsioonide teke. Patsiente peab teavitada sellest, et ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida infusiooniga samal päeval või sellele järgnevatel päevadel, samuti peab patsiente informeerida võimalikest nähtudest ja sümptomitest ning nende kordumise võimalusest. Nimetatud sümptomite ilmnemisel vajab patsient kohest arstiabi. Benlysta igakordsel manustamisel peab patsiendile anda pakendi infoleht (vt lõik 4.2).

Täheldatud on ka hilist tüüpi mitteägedaid ülitundlikkusreaktsioone, mille sümptomiteks olid näiteks lööve, iiveldus, väsimus, lihasevalu, peavalu ja näo turse.

Infektsioonid

Belimumabi toimemehhanismi tõttu võib luupusega täiskasvanutel ja lastel suureneada risk infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide tekkeks ja väiksematel lastel võib see risk olla suurem. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide esinemissagedus Benlysta ja platseebo rühmades sarnane, siiski esines surmaga lõppenud infektsioone (nt pneumoonia ja sepsis) sagedamini Benlystat saavatel patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Benlystaga peab kaaluda pneumokokivastast vaktsineerimist. Ravi Benlystaga ei tohi alustada aktiivse raske infektsiooniga (sh raske kroonilise infektsiooniga) patsientidel. Arstid peavad hoolikalt kaaluma, kas Benlysta kasutamisest saadav kasu korduva infektsiooniga patsientidel kaalub üles võimalikud riskid korduvate infektsioonidega patsientidel. Arstid peavad soovitama patsientidel, kellel tekivad infektsiooninähud, võtta ühendust oma arstiga. Patsiente, kellel tekib infektsioon ravi ajal Benlysta'ga, peab hoolikalt jälgida ning tõsiselt kaaluda immunosupressiivse ravi (sh ravi Benlystaga) katkestamist kuni infektsiooni taandumiseni. Benlysta kasutamisega seotud riskid aktiivse või latentse tuberkuloosiga patsientidel on teadmata.

Depressioon ja suitsidaalsus

Kontrolliga kliinilistes intravenoosse ja subkutaanse manustamise uuringutes teatati psühhiaatrilistest häiretest (depressioon, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine, sh suitsiidid) sagedamini Benlysta't saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Enne Benlysta'ga ravi alustamist peavad arstid hindama depressiooni- ja suitsiidiriski patsiendi varaema haigusloo ja praeguse psühhiaatrilise seisundi põhjal ning jätkama patsientide jälgimist ravi ajal. Arstid peavad patsiente (ja hooldajaid, kui see on asjakohane) juhendama, et nad võtaksid ühendust tervishoiutöötajaga, kui tekivad uued või süvenevad psühhiaatrilised sümptomid. Selliste sümptomite tekkimisel peab kaaluda ravi lõpetamist.

Masked nahareaktsioonid

Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Patsiente peab teavitada SJS-i ja TEN-i nähtudest ja sümptomitest ning neid nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel peab Benlysta kasutamine otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi. Kui patsiendil on Benlysta kasutamise ajal tekkinud SJS või TEN, ei tohi sellel patsiendil ravi Benlysta'ga mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Benlysta kasutamisel SLE raviks on kirjeldatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) teket. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsiendid ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid või nähud). Patsiente tuleb jälgida kõikide uute või süvenevate sümptomite või nähtude suhtes ning nimetatud sümptomite/nähtude tekkimisel tuleb kaaluda suunamist neuroloogi konsultatsioonile ja vajalike meetmete rakendamist PML-i diagnoosimiseks vastavalt kliinilisele vajadusele. PML-i kahtluse korral tuleb immunosuppressantravi, sealhulgas Benlysta manustamine katkestada kuni selle diagnoosi välistamiseni. Kui PML leiab kinnitust, tuleb immunosuppressantravi, sealhulgas ravi Benlysta'ga lõpetada.

Immuniseerimine

Elusvaktsiine ei tohi manustada 30 päeva jooksul enne Benlysta manustamist või Benlysta manustamise ajal, sest selle kliiniline ohutus ei ole kindlaks tehtud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarse ülekandumise kohta elusvaktsiine saanud isikutelt Benlysta't saavatele patsientidele.

Ravimi toimemehhanismi tõttu võib belimumab mõjutada immuunvastust. Kuid 23-valentse pneumokokkvaktsiini suhtes tekkivat immuunvastust hindavas väikeses uuringus oli üldine immuunvastus erinevate serotüüpide suhtes Benlysta't saavatel SLE patsientidel sarnane võrreldes vaktsineerimise ajal standardset immunosupressiivset ravi saanud patsientidega. Puuduvad piisavad andmed järelduste tegemiseks teiste vaktsiinide suhtes tekkiva immuunvastuse kohta.

Piiratud hulgal saadud andmed näitavad, et Benlysta ei mõjuta oluliselt enne selle manustamist saadud immuniseerimiste suhtes tekkinud immuunvastuse püsimist. Ühes lisauuringus leiti, et väikesel rühmal patsientidel, kes olid eelnevalt saanud teetanuse, pneumokoki või gripi vastast vaktsiini, püsis kaitsev tiiter pärast ravi Benlysta'ga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Immunomoduleerivate ravimite, sh Benlysta toime võib suurendada risk pahaloomuliste kasvajate tekkeks. Soovituslik on ettevaatlik kaaludes Benlysta-ravi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja, või kaaludes ravi jätkamist patsientidel, kellel tekib pahaloomuline kasvaja. Viimase viie aasta jooksul esinenud pahaloomulise kasvajaga patsiente ei ole uuritud, erandiks on basaali- või soomusrakuline nahavähk või emakakaelavähk, mis on täielikult eemaldatud või adekvaatselt ravitud.

Polüsorbaat 80 sisaldus

See ravim sisaldab polüsorbaat 80 (vt lõik 2), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumisisaldus

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on praktiliselt „naatriumivaba“. Kuna Benlysta kontsentradi pulber lahjendatakse naatriumi sisaldava infusioonilahusega, tuleb seda siiski arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vivo koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Kroonilise põletiku korral pärsib teatud tsütokiinide taseme tõus mõnede CYP450 ensüümide moodustumist. Ei ole teada, kas belimumab võib olla selliste tsütokiinide kaudne modulaator. Ei saa välistada CYP aktiivsuse kaudse vähenemise riski belimumabi toimele. Belimumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleks terapeutilist jälgimist kaaluda patsientide puhul, kes saavad ravi CYP substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks ja mille annust kohandatakse individuaalselt (nt varfariin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestuda võivad naised peavad Benlysta'ga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Benlysta kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Peale oodatava farmakoloogilise toime ehk B-rakkude arvu vähenemise ei näita ahvidega läbi viidud loomkatset otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Benlysta't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Benlysta eritub rinnapiima või imendub pärast suu kaudu manustamist süsteemselt. Belimumabi on siiski leitud emaste ahvide piimast, kellele manustati 150 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel.

Kuna ema antikehad (IgG) erituvad rinnapiima, on soovitatav teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmise või ravi Benlysta'ga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed belimumabi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole nõuetekohaselt hinnatud mõju meeste ja naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Belimumabi farmakoloogiliste omaduste alusel ei ole oodata kahjulikku mõju nendele tegevustele. Patsiendi sooritusvõime hindamisel sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, mootorseid või kognitiivseid oskusi ning on soovitatav arvestada patsiendi kliinilist seisundit ja Benlysta kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte täiskasvanutel

Belimumabi ohutust SLE patsientidel on hinnatud kolmes registratsiooniaelses platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus ja ühes järgnevas piirkondlikus platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus, ühes platseebokontrolliga subkutaanse manustamise uuringus ning kahes turuletulekujärgses platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus; ohutust luupusnefriidiga patsientidel on hinnatud ühes platseebokontrolliga intravenoosse manustamise uuringus.

Järgnevas tabelis toodud andmed on saadud Benlysta intravenoosel manustamisel 674-le SLE patsiendile kolmes registratsiooniaelses kliinilises uuringus ja 470-le patsiendile järgnevas platseebokontrolliga uuringus (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ühe tunni jooksul päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda iga 28 päeva järel 52 nädala jooksul) ning 556-lt SLE patsiendilt, kes said Benlysta't subkutaanselt (annuses 200 mg üks kord nädalas kuni 52 nädala jooksul). Esitatud ohutusandmed sisaldavad mõnedelt SLE patsientidelt pärast 52. nädalat saadud andmeid. Toodud andmed on saadud lisaks 224-lt aktiivse luupusnefriidiga patsiendilt, kes said Benlysta't intravenooselt (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta kuni 104 nädala jooksul). Lisatud on ka turuletulekujärgsetel teadetel põhinevad andmed.

Enamik patsiente said ka ühte või enam järgnevalt loetletud samaaegset SLE ravi: kortikosteroidid, immunomoduleerivad ravimid, malaariavastased ravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

Kõrvaltoimeid kirjeldati 84%-l Benlysta'ga ravitud ja 87%-l platseebot saanud patsientidest. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime ($\geq 5\%$ -l SLE patsientidest, kes said Benlysta't pluss tavaravi, ning esinemissagedusega $\geq 1\%$ rohkem kui platseebo puhul) oli nasofarüingiit. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli Benlysta'ga ravitud patsientide seas 7% ja platseebot saanud patsientide seas 8%.

Kõige sagedamini tekkinud kõrvaltoimed ($> 5\%$ -l aktiivse luupusnefriidiga patsientidest, kes said Benlysta't pluss tavaravi) olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid ja vöötohatis. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli Benlysta'ga ravitud patsientide seas 12,9% ja platseebot saanud patsientide seas 12,9%.

Ranked nahareaktsioonid: Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kasutatud esinemissageduse kategooriad on järgmised:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esitatud on mõlema ravimvormi puhul täheldatud suurim esinemissagedus.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime(d)
Infektsioonid ja infestatsioonid ¹	Väga sage	Bakteriaalsed infektsioonid, nt bronhiit, kuseteede infektsioon
	Sage	Viiruslik gastroenteriit, farüingiit, nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid ²
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
	Harv	Hilist tüüpi mitteägedad ülitundlikkusreaktsioonid
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon
	Aeg-ajalt	Suitsidaalne käitumine, suitsiidimõtted
Närvisüsteemi häired	Sage	Migreen
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Süstekohta reaktsioonid ³ , urtikaaria, lööve
	Aeg-ajalt	Angioödeem
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid ² , palavik

¹ Lisateavet saate „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4 „Infektsioonid“.

² „Ülitundlikkusreaktsioonid“ hõlmavad terminite rühma (sh anafülaksia) ja võivad avalduda erinevate sümptomitena, sealhulgas hüpotensiooni, angioödeemi, urtikaaria või muu lööbe, sügeluse ja hingeldusena. „Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid“ hõlmavad terminite rühma ja võivad avalduda erinevate sümptomitena, sealhulgas bradükardia, lihasevalu, peavalu, lööbe, urtikaaria, palaviku, hüpotensiooni, hüpertensiooni, pearingluse ja liigesevaluna. Nähtude ja sümptomite kattumise tõttu ei ole kõikidel juhtudel võimalik eristada ülitundlikkusreaktsioone ja infusiooni või süstimisega seotud süsteemseid reaktsioone.

³ Kehtib ainult subkutaanse ravimvormi kohta.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt esitatud andmed on saadud kolmest registratsioonieelsest intravenoosse manustamise kliinilisest uuringust (ainult 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosne annus) ja subkutaanse manustamise kliinilisest uuringust. „Infektsioonid“ ja „Psühhiaatrilised häired“ sisaldavad ka turuletulekujärgsest uuringust saadud andmeid.

Infusiooni või süstimisega seotud süsteemsed reaktsioonid ja ülitundlikkus: Infusiooni või süstimisega seotud süsteemseid reaktsioone ja ülitundlikkust on üldjuhul täheldatud ravimi manustamise päeval, kuid ägedad ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida ka mitmeid päevi pärast ravimi manustamist. Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on esinenud allergiat mitmete ravimite suhtes või väljendunud ülitundlikkusreaktsioone.

Intravenoosse manustamise järgse 3 päeva jooksul esinenud infusiooniga seotud reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli Benlysta't saanud rühmas 12% ja platseebot saanud rühmas 10%; püsivat ravi lõpetamist vajasisid vastavalt 1,2% ja 0,3%.

Infektsioonid: Ravimi intravenoosse ja subkutaanse manustamise registreerimiselsetes SLE uuringutes oli infektsioonide üldine esinemissagedus nii Benlysta't kui platseebot saanud rühmas 63%. Infektsioonid, mida esines vähemalt 3%-l Benlysta't saanud patsientidest ja vähemalt 1% võrra sagedamini kui platseebo puhul, olid ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, bronhiit ja bakteriaalne kuseteede infektsioon. Tõsiseid infektsioone esines 5%-l patsientidest nii Benlysta't kui platseebot saanud rühmas; tõsised oportunistlikud infektsioonid moodustasid nendest vastavalt 0,4% ja 0%. Ravi lõpetamiseni viinud infektsioonid tekkisid 0,7%-l Benlysta'ga ravitud ja 1,5%-l platseebot saanud patsientidest. Mõned infektsioonid olid rasked või lõppesid surmaga.

Teave SLE lastel täheldatud infektsioonide kohta on toodud lõigus „Lapsed“ allpool.

Luupusnefriidi uuringus said patsiendid standardset foonravi (vt lõik 5.1) ja üldine infektsioonide esinemissagedus oli 82% Benlysta't saanud rühmas võrreldes 76%-ga platseebot saanud rühmas. Tõsiseid infektsioone tekkis 13,8%-l patsientidest Benlysta rühmas ja 17,0%-l patsientidest platseeborühmas. Surmaga lõppenud infektsioone esines 0,9%-l (2/224) Benlysta't saanud ja 0,9%-l (2/224) platseebot saanud patsientidest.

Randomiseeritud, topeltpimedas, 52 nädalat kestvas turuletulekujärgses SLE ohutusuuringus (BEL115467), kus täiskasvanutel hinnati suremust ja spetsiifilisi kõrvalnähte, leiti raskeid infektsioone 3,7%-l Benlystaga ravitud patsientidest (10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt) võrreldes 4,1%-ga platseebo rühmas. Surmaga lõppevaid infektsioone (nt pneumoonia ja sepsis) oli 0,45% (9/2002) Benlysta rühmas võrreldes 0,15%-ga (10/2001) platseebo rühmas, samas oli üldsuresus vastavalt 0,50% (10/2002) ja 0,40% (8/2001). Enamik surmaga lõppenud infektsioonidest tekkis esimese 20 nädala jooksul, kui patsiente raviti Benlystaga.

Psühhiaatrilised häired: Registratsioonielsetes intravenoosse manustamise SLE kliinilistes uuringutes teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 1,2%-l (8/674) 10 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta'ga ravitud ja 0,4%-l (3/675) platseebot saanud patsientidest. Rasket depressiooni kirjeldati 0,6%-l (4/674) 10 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta'ga ravitud ja 0,3%-l (2/675) platseebot saanud patsientidest. Benlysta'ga ravitud patsientide seas täheldati kahte suitsiidijuhtu (sealhulgas ühte 1 mg/kg kehakaalu kohta Benlysta kasutamisel).

Turuletulekujärgses SLE uuringus teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 1,0%-l (20/2002) Benlysta'ga ravitud ja 0,3%-l (6/2001) platseebot saanud patsientidest. Rasket depressiooni kirjeldati 0,3%-l (7/2002) Benlysta'ga ravitud ja < 0,1%-l (1/2001) platseebot saanud patsientidest. Tõsiste suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise või ilma suitsiidikavatsuseta enesevigastamise üldine esinemissagedus oli 0,7% (15/2002) Benlysta't saanud patsientidel ja 0,2% (5/2001) platseeborühmas. Suitsiidijuhtudest ei teatatud kummaski rühmas.

Ülalloetletud intravenoosse manustamise SLE uuringutest ei jäetud välja psühhiaatriliste häirete anamneesiga patsiente.

Subkutaanse manustamise SLE kliinilises uuringus, kust jäeti välja psühhiaatriliste häirete anamneesiga patsiendid, teatati rasketest psühhiaatrilistest häiretest 0,2%-l (1/556) Benlysta'ga ravitud patsientidest ning mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Kummaski rühmas ei teatatud rasketest depressiooniga seotud juhtumitest ega suitsiididest.

Leukopeenia: Kõrvaltoimena kirjeldatud leukopeenia esinemissagedus SLE patsientidel oli Benlysta rühmas 3% ja platseeborühmas 2%.

Seedetrakti häired: Intravenoosselt manustatava Benlysta'ga ravitud ülekaalulistel SLE patsientidel (kehamassiindeks [KMI] $> 30 \text{ kg/m}^2$) kirjeldati iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse suuremat esinemissagedust platseebo ja normaalkaaluliste patsientidega ($\text{KMI} \geq 18,5$ kuni $\leq 30 \text{ kg/m}^2$) võrreldes. Ükski ülekaalulistel patsientidel esinenud seedetrakti kõrvaltoimetest ei olnud raske.

Lapsed

Kõrvaltoimete profiil lastel põhineb ühel subkutaansel ja ühel intravenoosel uuringul.

52-nädalases avatud uuringus, kus 25 SLE-ga last (vanuses 10 kuni 17 aastat) said subkutaanselt Benlystat täiskasvanutega võrreldava annusega (200 mg/kg kindlaksmääratud annustamisintervalliga, samaaegsete ravimeetodite taustal), oli Benlysta subkutaanselt saanud laste ohutusprofiil kooskõlas belimumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

52 nädala ohutusandmetel platseebokontrolliga uuringust, kus Benlysta't (10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt päevadel 0, 14, 28 ja pärast seda iga 28 päeva järel lisaks samaaegsele ravile) manustati 53-le SLE patsiendile (vanuses 6...17 aastat). 12-aastastel ja vanematel lastel ($n = 43$). Uusi ohusignaale ei täheldatud. Alla 12-aastaste laste ($n = 12$) kohta saadud ohutusandmed on piiratud.

Infektsioonid

5...11-aastaste rühm: infektsioonidest teatati 8-l Benlysta't intravenoosselt saanud patsiendil 10-st ja 3-l platseebot saanud patsiendil 3-st ning rasketest infektsioonidest teatati ühel Benlysta't intravenoosselt saanud patsiendil 10-st ja 2-l platseebot saanud patsiendil 3-st (vt lõik 4.4).
12...17-aastaste rühm: infektsioonidest teatati 22-l Benlysta't intravenoosseltsaanud patsiendil 43-st ja 25-l platseebot saanud patsiendil 37-st ning rasketest infektsioonidest teatati 3-l Benlysta't intravenoosseltsaanud patsiendil 43-st ja 3-l platseebot saanud patsiendil 37-st. Avatud jätkufaasis täheldati ühte surmaga lõppenud infektsiooni Benlysta't intravenoosselt saanud patsiendil.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Benlysta üleannustamise kliiniline kogemus on piiratud. Üleannustamisjuhtudega seoses kirjeldatud kõrvaltoimed on olnud kooskõlas belimumabi puhul oodatuga.

Inimestele on veeniinfusiooni teel manustatud kaks kuni 20 mg/kg kehakaalu kohtaannust 21-päevase vahega, kusjuures kõrvaltoimete esinemissagedus ega raskus ei suurenenud 1, 4 või 10 mg/kg kehakaalu kohta annustega võrreldes.

Tahtmatu üleannustamise korral tuleb patsienti hoolega jälgida ning vajadusel alustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG04

Toimemehhanism

Belimumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha, mis on spetsiifiline lahustuva inimese B-lümfotsüüte stimuleeriva valgu suhtes (BLyS, nimetatakse ka BAFF ja TNFSF13B). Belimumab blokeerib lahustuva BLyS'i, mis on vajalik B-rakkude ellujäämiseks, seondumise oma retseptoritega B-rakkudel. Belimumab ei seonu otseselt B-rakkudega, kuid seondudes BLyS'iga, pärsib belimumab B-rakkude, sh autoreaktiivsete B-rakkude ellujäämist ning vähendab B-rakkude diferentseerumist immuunglobuliine produtseerivateks plasmarakkudeks.

Süsteemse erütematoosse luupuse ja teiste autoimmuunhaigustega patsientidel on BLyS'i tase kõrgeenenud. Esineb seos BLyS'i plasmasisalduse ja SLE haiguse aktiivsuse vahel. BLyS'i taseme suhteline roll süsteemse erütematoosse luupuse patofüsioloogias ei ole täielikult kindlaks tehtud.

Farmakodünaamilised toimed

Benlysta intravenoosse manustamise kliinilistes uuringutes on täheldatud biomarkerite muutusi. Hüpergammaglobulineemiaga täiskasvanud SLE patsientidel täheldati IgG taseme normaliseerumist 52. nädalaks vastavalt 49%-l ja 20%-l Benlysta't ja platseebot saanud patsientidest.

Anti-dsDNA antikehade leiuga SLE patsientide seas muutus 16%-l Benlysta'ga ravitud patsientidest 52. nädalaks anti-dsDNA antikehade leid negatiivseks, vastav näitaja platseeborühmas oli 7%.

Komplemendi madala sisaldusega SLE patsientide seas täheldati 52. nädalal C3 ja C4 sisalduse normaliseerumist vastavalt 38%-l ja 44%-l Benlysta't saanud ning 17%-l ja 18%-l platseebot saanud patsientidest.

Antifosfolipiidantikehadest mõõdeti ainult kardiolipiini vastast antikeha. Kardiolipiini vastane IgA antikeha oli 52. nädalal vähenenud 37% ($p = 0,0003$), kardiolipiini vastane IgG antikeha 26% ($p = 0,0324$) ja kardiolipiini vastane IgM antikeha 25% ($p = \text{NS}, 0,46$).

Pikaajalises kontrollita jätku-uuringus jälgiti SLE patsientidel esinevate B-rakkude (sh naiivsete, mälu- ja aktiveeritud B-rakkude ning plasmarakkude) ja IgG taseme muutusi käimasoleva intravenoosse belimumab-ravi ajal. Pärast 7 ja pool aastat kestnud ravi (sealhulgas 72-nädalane põhiuuring) täheldati erinevate B-rakkude alarühmade märkimisväärtset ja püsivat vähenemist, mille tulemuseks oli naiivsete B-rakkude 87%, mälu-B-rakkude 67%, aktiveeritud B-rakkude 99% ja plasmarakkude 92% vähenemise mediaan pärast enam kui 7 aastat kestnud ravi. Ligikaudu 7 aastat hiljem täheldati IgG taseme 28% vähenemise mediaani, kus 1,6%-l uuritavatest tekkis IgG taseme langus alla 400 mg/dl. Uuringu käigus püsis kõrvaltoimete teatatud esinemissagedus üldjuhul muutumatuna või vähenes.

Aktiivse luupusnefriidiga patsientidel leiti Benlysta (10 mg/kg intravenoosselt) või platseeboravi järel seerumi IgG taseme tõus, mida seostati vähenenud proteiinuuriaga. Benlysta rühmas täheldati väiksemat IgG taseme tõusu võrreldes platseeboga, mis oli teadaoleva belimumabi toimemehhanismi korral oodatud. 104. nädalal oli IgG taseme protsentuaalse tõusu mediaan võrreldes uuringu algusega 17% Benlysta'ga ja 37% platseeboga. Täheldatud autoantikehade vähenemine, komplemendi taseme tõus ja tsirkuleerivate B-rakkude üldarvu ja B-rakkude alarühmade arvu vähenemine olid SLE uuringutega kooskõlas.

Ühes SLE laste (6...17-aastased) intravenoosse manustamise uuringus oli farmakodünaamiline vastus kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga.

Immunogeensus

Neutraliseerivate antikehade ja mittespetsiifilise ravimivastase antikeha (ADA) analüüsi sensitiivsust piirab aktiivse ravimi olemasolu kogutud proovides. Seetõttu on neutraliseerivate antikehade ja mittespetsiifilise ravimivastase antikeha tõeline esinemus uuringupopulatsioonis teadmata.

Kahes III faasi SLE uuringus täiskasvanutel oli belimumabi vastaste antikehade leid püsivalt positiivne neljal patsiendil 563-st (0,7%) 10 mg/kg kehakaalu kohta rühmas ja kahekümne seitsmel patsiendil 559-st (4,8%) 1 mg/kg kehakaalu kohta rühmas.

III faasi SLE uuringutes osalenud püsivalt positiivse leiuga isikute seas tekkisid ravimi manustamise päeval infusiooniga seotud reaktsioonid 10%-l (1/10), 7%-l (2/27) ja 25%-l (1/4) vastavalt platseebo, 1 mg/kg kehakaalu kohta ja 10 mg/kg kehakaalu kohta rühmades; nendest infusiooniga seotud reaktsioonidest ei olnud ükski raske, nende raskusaste oli kerge kuni mõõdukas. Vähesed ravimivastase antikeha leiuga patsiendid teatasid tõsistest/rasketest kõrvaltoimetest. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedused püsivalt positiivse leiuga patsientide seas olid võrreldavad ADA-negatiivsetel patsientidel täheldatud esinemissagedustega: 14% (75/552), 15% (78/523) ja 15% (83/559) vastavalt platseebo, 1 mg/kg kehakaalu kohta ja 10 mg/kg kehakaalu kohta rühmades.

Luupusnefriidi uuringus, kus 224 täiskasvanud patsienti said Benlysta't annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt, ei leitud belimumabi vastaseid antikehi.

Ühes 6...17-aastaste SLE laste intravenoosse manustamise uuringus (n = 53) ei tekkinud ühelgi patsiendi belimumabi vastaseid antikehi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

SLE

Intravenoosne infusioon täiskasvanutel

Benlysta intravenoosse manustamise efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 1684 patsienti Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) klassifikatsiooni kriteeriumidele vastava süsteemse erütematoosse luupuse kliinilise diagnoosiga. Patsientidel oli aktiivne süsteemne erütematoosne luupus, mida defineeriti kui SELENA-SLEDAI (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*, östrogeenide ohutus süsteemse erütematoosse luupuse rahvuslikus uuringus; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, süsteemse erütematoosse luupuse haiguse aktiivsuse indeks) skoori ≥ 6 ja positiivset tuumavastaste antikehade (ANA) analüüsi tulemust (ANA tiiter $\geq 1:180$ ja/või positiivne anti-dsDNA leid [≥ 30 ühikut/ml]) skriiningul. Patsiendid said stabiilset süsteemse erütematoosse luupuse raviskeemi, kuhu kuulusid (üksinda või kombinatsioonis) kortikosteroidid, malaariavastased ravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või teised immunosupressandid. Kaks uuringut olid ülesehituselt sarnased, välja arvatud see, et BLISS-76 oli 76-nädalane uuring ja BLISS-52 oli 52-nädalane uuring. Mõlemas uuringus hinnati esmast efektiivsuse tulemusnäitajat 52. nädalal.

Uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli raske aktiivne luupusnefriit või raske aktiivne kesknärvisüsteemi (KNS) luupus.

BLISS-76 viidi läbi peamiselt Põhja-Ameerikas ja Lääne-Euroopas. Foonravi sisaldas kortikosteroide (76%; $> 7,5$ mg ööpäevas 46%), immunosupressante (56%) ja malaariavastaseid ravimeid (63%).

BLISS-52 viidi läbi Lõuna-Ameerikas, Ida-Euroopas, Aasias ja Austraalias. Foonravi sisaldas kortikosteroide (96%; $> 7,5$ mg ööpäevas 69%), immunosupressante (42%) ja malaariavastaseid ravimeid (67%).

Uuringueelselt oli 52%-l patsientidest kõrge haiguse aktiivsus (SELENA SLEDAI skoor ≥ 10), 59%-l patsientidest olid haigusest haaratud nahk ja limaskestad, 60%-l skeleti-lihassüsteem, 16%-l vereloome, 11%-l neerud ja 9%-l veresoontekond (uuringueelselt BILAG A või B).

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli kombineeritud tulemusnäitaja (SLE ravile reageerimise indeks), mis määratles ravivastuse, mis pidi 52. nädalal vastama kõikidele järgmistele kriteeriumidele uuringu algusega võrreldes:

- SELENA-SLEDAI skoori langus ≥ 4 punkti ja
- ükski uus organsüsteem ei vasta BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*, Briti saarte luupuse hindamisgrupp) skoorile A või kaks uut organsüsteemi vastavad BILAG skoorile B, ning
- puudub PGA (*Physician's Global Assessment*, arsti üldhinnangu) skoori halvenemine (tõus $< 0,30$ punkti)

SLE ravile reageerimise indeks (SRI) mõõdab SLE haiguse aktiivsuse paranemist ilma ühegi organsüsteemi seisundi või patsiendi üldseisundi samaaegse halvenemiseta.

Tabel 1. Ravivastuse määr 52. nädalal

Ravivastus	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 ja BLISS-52 kombineeritult	
	Platseebo ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Platseebo ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Platseebo ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
SLE ravile reageerimise indeks	33,8%	43,2% (p = 0,021)	43,6%	57,6% (p = 0,0006)	38,8%	50,6% (p < 0,0001)
Täheldatud erinevus võrreldes platseeboga		9,4%		14,0%		11,8%
Šansisuhe (95% CI) vs. platseebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
SLE ravile reageerimise indeksi komponendid						
Patsientide protsent, kellel esines SELENA-SLEDAI langus ≥ 4	35,6%	46,9% (p = 0,006)	46,0%	58,3% (p = 0,0024)	40,9%	52,8% (p < 0,0001)
Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist BILAG indeksi järgi	65,1%	69,2% (p = 0,32)	73,2%	81,4% (p = 0,018)	69,2%	75,5% (p = 0,019)
Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist PGA järgi	62,9%	69,2% (p = 0,13)	69,3%	79,7% (p = 0,0048)	66,2%	74,6% (p = 0,0017)

¹ Kõik patsiendid said tavaravi

Kahe uuringu kombineeritud analüüsi põhjal oli patsientide protsent, kes said uuringueelselt $> 7,5$ mg ööpäevas prednisolooni (või selle ekvivalenti) ning kelle keskmist kortikosteroidi annust vähendati nädalatel 40...52 vähemalt 25% võrra kuni annuseni, mis oli ekvivalentne prednisolooni annusega $\leq 7,5$ mg ööpäevas, Benlysta rühmas 17,9% ja platseeborühmas 12,3% (p = 0,0451).

Süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist defineeriti modifitseeritud SELENA SEDAI SLE ägenemise indeksi järgi. Keskmine aeg esimese ägenemiseni pikenes Benlysta rühmas platseeborühmaga võrreldes (110 vs. 84 päeva, riskisuhe = 0,84, $p = 0,012$). 52-nädalase jälgimisperioodi jooksul täheldati raskeid ägenemisi 15,6%-l Benlysta rühmas ja 23,7%-l platseeborühmas (täheldatud ravierinevus = -8,1%; riskisuhe = 0,64, $p = 0,0011$).

Kombineeritud analüüsi raames FACIT-Fatigue skaalal mõõdetud väsimuse vähenemist täheldati Benlysta puhul platseeboga võrreldes. Skoori keskmine muutus algväärtusest 52. nädalal oli oluliselt suurem Benlysta kui platseebo puhul (4,70 vs. 2,46, $p = 0,0006$).

Esmase tulemusnäitaja ühe- ja mitmemõõtmeline analüüs eelnevalt kindlaksmääratud gruppides näitas, et ravist said suurimat kasu kõrgema haiguse aktiivsusega patsiendid, sealhulgas patsiendid SELENA SLEDAI skooriga ≥ 10 või haiguse kontrolli all hoidmiseks steroide vajavad patsiendid või komplemendi madala sisaldusega patsiendid.

Post-hoc analüüsi abil on kindlaks tehtud ravile hästi reageerivad alagrupid: need on patsiendid, kellel on uuringueelselt madal komplemendi sisaldus ja positiivne anti-dsDNA leid, sellest suurema haiguse aktiivsusega rühmast saadud tulemused vt tabel 2.

Nendest patsientidest 64,5%-l oli uuringueelselt SELENA SLEDAI skoor ≥ 10 .

Tabel 2. Patsiendid, kellel on uuringueelselt madal komplemendi tase ja positiivne anti-dsDNA leid

Alagrupp	Positiivne anti-dsDNA leid JA madal komplemendi sisaldus	
BLISS-76 ja BLISS-52 kombineeritud andmed	Platseebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
SRI ravivastuse määr 52. nädalal (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		19,8
SRI ravivastuse määr (välja arvatud komplemendi ja anti-dsDNA muutused) 52. nädalal (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		17,3
Ranked ägenemised 52 nädala jooksul		
Raskekujulise ägenemisega patsiendid (%)	29,6	19,0
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		10,6
Aeg raskekujulise ägenemise tekkeni [riskisuhe (95% CI)]		0,61 (0,44; 0,85) (p = 0,0038)
Prednisolooni annuse vähendamine $\geq$ 25% võrra algväärtusest kuni annuseni $\leq$ 7,5 mg ööpäevas nädalatel 40...52 ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		6,3
FACIT-fatigue skoori paranemine algväärtusest 52. nädalal (keskmise)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (keskmise erinevus)		2,21
Ainult uuring BLISS-76	Platseebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
SRI ravivastuse määr 76. nädalal (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Täheldatud ravierinevus vs. platseebo (%)		12,1

¹ Patsientidel, kellel oli uuringueelne prednisolooni annus > 7,5 mg ööpäevas

Benlysta efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis rituksimabi ühe tsükliga on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 104-nädalases uuringus, kus osales 292 patsienti (BLISS-BELIEVE). Esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes olid 52. nädalal saavutanud kontrolli haiguse üle, mida määratleti kui SLEDAI-2K skoori $\leq$ 2, ilma immunosupressantideta ja kortikosteroididega (prednisolooni ekvivalendi annus $\leq$ 5 mg ööpäevas). Selle saavutas 19,4% (n = 28/144) patsientidest, keda raviti Benlysta ja rituksimabi kombinatsiooniga, ning 16,7% (n = 12/72) patsientidest, keda raviti Benlysta ja platseebo kombinatsiooniga (šansside suhe 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Kõrvaltoimete (91,7% vs. 87,5%), tõsiste kõrvaltoimete (22,2% vs. 13,9%) ja tõsiste infektsioonide (9,0% vs. 2,8%) suuremat esinemissagedust täheldati Benlysta ja

rituksimabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel Benlysta ja platseebo kombinatsiooni saanutega võrreldes.

Luupusnefriit

Eelkirjeldatud subkutaanse manustamise SLE uuringutest jäeti välja raske aktiivse luupusnefriidiga patsiendid; siiski oli 11%-l patsientidest neerude organsüsteemi kaasatus uuringu eel (BILAG A või B hinnangu põhjal). Viidi läbi järgmine aktiivse luupusnefriidi uuring.

Benlysta intravenoosse manustamise (annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ühe tunni jooksul päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda iga 28 päeva järel) efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud (1:1) topeltpimedas platseebokontrolliga 104-nädalases III faasi uuringus (BEL114054), kus osalesid 448 aktiivse luupusnefriidiga patsienti. Patsientidel oli Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi klassifikatsiooni kriteeriumidele vastav SLE kliiniline diagnoos, biopsia alusel kinnitatud III, IV ja/või V klassi luupusnefriit ja aktiivne neeruhaigus skriinimisel, mis tingis tavaravi vajaduse. Tavaravi oli kortikosteroididega; 0...3 annust intravenoosselt manustatud metüülprednisolooni (500...1000 mg annuse kohta), millele järgnes suukaudne prednisoloon 0,5...1 mg/kg ööpäevas, koguanusena ≤ 60 mg ööpäevas, mida vähendati annuseni ≤ 10 mg ööpäevas 24. nädalal, koos:

- suukaudu manustatud mükofenolaatmofetiiliga 1...3 g ööpäevas või suukaudse mükofenolaatnaatriumiga 720...2160 mg ööpäevas induktsioon- ja säilitusraviks või
- intravenoosselt manustatud tsüklofosfamiidiga 500 mg iga 2 nädala järel kokku 6 infusiooni induktsioonraviks, millele järgneb suukaudne asatiopriin annusena 2 mg/kg ööpäevas säilitusravina.

Uuring viidi läbi Aasias, Põhja-Ameerikas, Lõuna-Ameerikas ja Euroopas. Patsientide mediaanvanus oli 31 aastat (vahemik: 18...77 aastat) ning enamik (88%) olid naised.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli PERR (*Primary Efficacy Renal Response*, esmase efektiivsuse neeru ravivastus) 104. nädalal, mida defineeriti kui 100. nädalal kinnitatud ravivastus järgmiste parameetrite korduvmõõtmistel 104. nädalaks: valgu ja kreatiniini suhe uriinis (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ja hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² või kui eGFR ei vähene $> 20\%$ ägenemise eelsest väärtusest.

Peamised sekundaarsed tulemusnäitajad olid:

- CRR (*Complete Renal Response*, täielik neeru ravivastus), mida defineeriti kui 100. nädalal kinnitatud ravivastus järgmiste parameetrite korduvmõõtmistel 104. nädalaks: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ja eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² või kui eGFR ei vähene $> 10\%$ ägenemise eelsest väärtusest;
- PERR 52. nädalal;
- neerudega seotud sündmuseni või surmani kulunud aeg (neerudega seotud sündmus defineeriti kui lõppstaadiumis neeruhaiguse esimene sündmus, seerumi kreatiniini kahekordistumine, neerukahjustuste süvenemine (mida defineeriti kui proteiinuuria ja/või neerutalituse häired) või neeruhaigusega seotud keelatud ravi saamisena).

PERR-i ja CRR-i tulemusnäitajatega tuli steroidravi vähendada tasemele ≤ 10 mg ööpäevas alates 24. nädalast, et lageda seda ravile reageerimiseks. Nende tulemusnäitajatega loeti patsiendid, kes katkestasid ravi liiga vara, said keelatud ravi või katkestasid enneaegu uuringus osalemise, ravile mittereageerijateks.

Patsientide osakaal, kes saavutasid PERR-i 104. nädalal, oli oluliselt suurem Benlysta rühmas võrreldes platseeboga. Peamised sekundaarsed tulemusnäitajad paranesid oluliselt Benlysta rühmas võrreldes platseeboga (tabel 3).

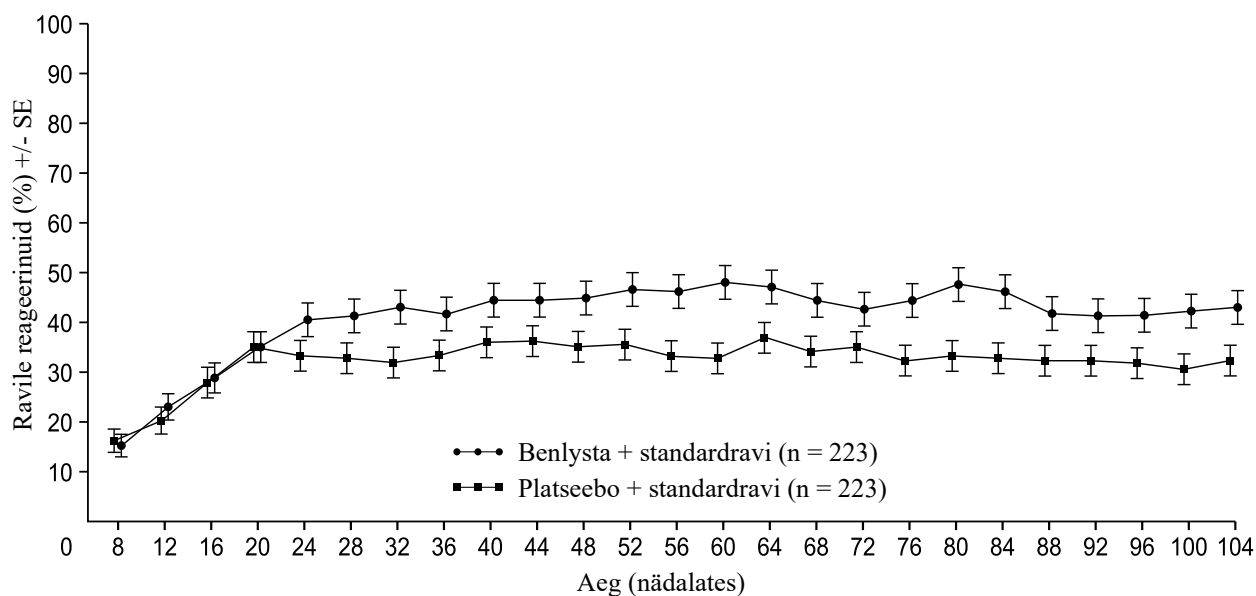
Tabel 3. Efektiivsuse tulemused luupusnefriidiga täiskasvanud patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Platseebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Täheldatud erinevus vs. platseebo	Šansi-/riski- tiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)	p- väärtus
PERR 104. nädalal¹ Ravile reageerinuid	32,3%	43,0%	10,8%	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR-i komponendid					
Valgu ja kreatiniini suhe uriinis ≤ 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 või kui eGFR ei vähene > 20% ägenemise eelsest väärtusest	50,2%	57,4%	7,2%	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ravi õnnestumine ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR 104. nädalal¹ Ravile reageerinuid	19,7%	30,0%	10,3%	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR-i komponendid					
Valgu ja kreatiniini suhe uriinis < 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 või kui eGFR ei vähene > 10% ägenemise eelsest väärtusest	39,9%	46,6%	6,7%	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ravi õnnestumine ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR 52. nädalal¹ Ravile reageerinuid	35,4%	46,6%	11,2%	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Neerudega seotud sündmuse või surmani kulunud aeg¹ Sündmusega patsientide protsent ²	28,3%	15,7%	-		
Sündmuseni kulunud aeg (Riskitiheduste suhe (95% CI))			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ PERR 104. nädalal oli esmane efektiivsuse analüüs; CRR 104. nädalal, PERR 52. nädalal ja neerudega seotud sündmuseni või surmani kulunud aeg kaasati eeldefineeritud analüüsimise hierarhiasse. ² Analüüsist surmade välja jätmisel (1 Benlysta'ga; 2 platseeboga) oli neerudega seotud sündmustega patsiente 15,2% Benlysta'ga, võrreldes 27,4% platseeboga (HR = 0,51; 95% CI: 0,34; 0,78). ³ Ravi ebaõnnestumine: patsientidel, kes võtsid protokolliga keelatud ravimeid.					

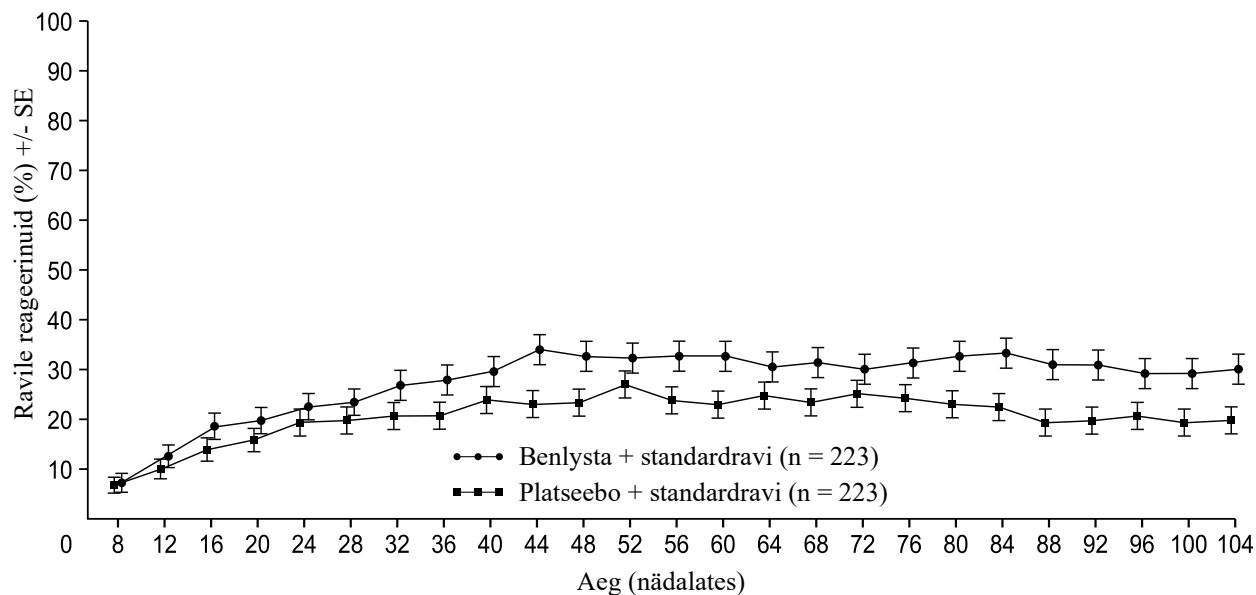
Arvuliselt suurem protsent Benlysta't saanud patsiente saavutas PERR-i 24. nädala alguseks võrreldes platseeboga ja selline ravierinevus säilitati 104. nädalani. Arvuliselt suurem protsent Benlysta't saanud patsiente saavutas CRR-i 12. nädala alguseks võrreldes platseeboga ja selline ravierinevus säilitati 104. nädalani (joonis 2).

Joonis 1. Ravivastuse määr luupusnefriidiga täiskasvanutel visiidi järgi

Esmase efektiivsuse neeru ravivastus (PERR)

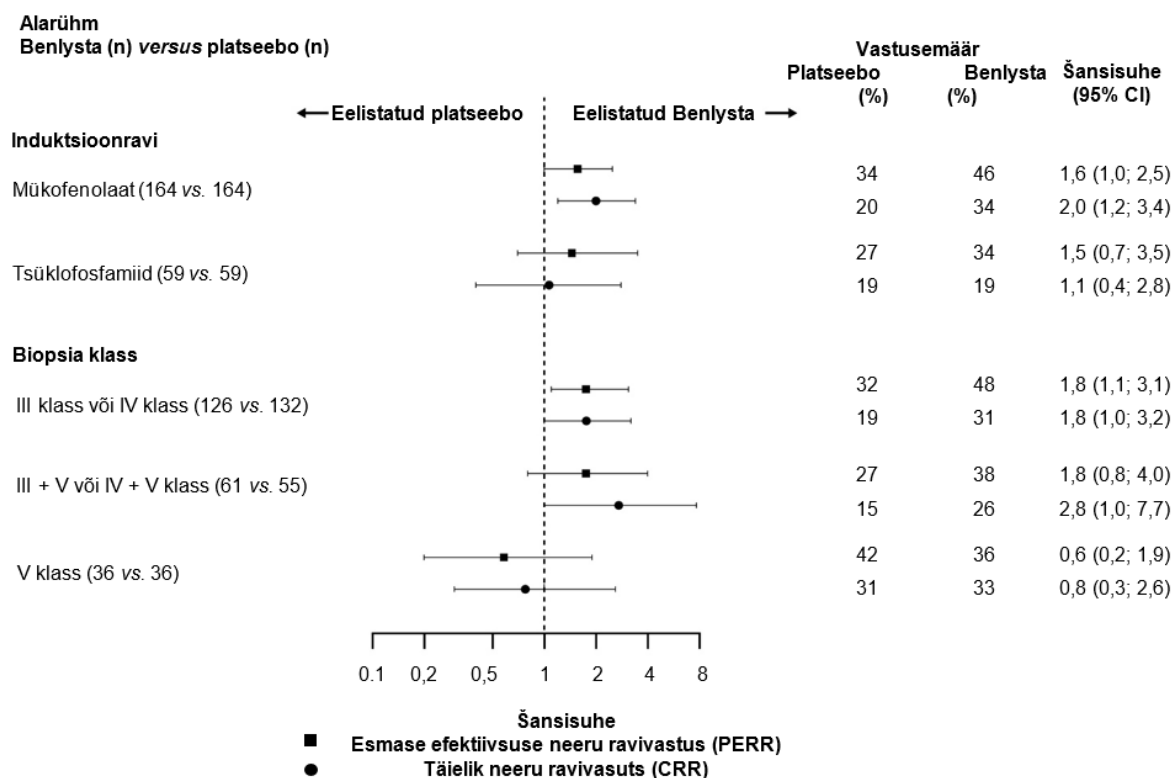


Täielik neeru ravivastus (CRR)



Kirjeldavas alarühmade analüüsis uuriti peamisi efektiivsuse tulemusnäitajaid (PERR ja CRR) induktsioonravi skeemi (mükofenolaat või tsüklofosfamiid) ja biopsia klassi järgi (III või IV klass, III + V klass või IV + V klass või V klass) (joonis 2).

Joonis 2. PERR-i ja CRR-I šansside suhe 104. nädalal alarühmades



Vanus ja rass

Vanus

SLE patsientidel vanuses ≥ 65 aastat, kes said Benlysta't intravenoosselt või subkutaanselt, ei leitud platseebokontrolliga uuringutes erinevust efektiivsuse või ohutuse osas võrreldes üldpopulatsiooniga, siiski ei ole ≥ 65 -aastaste patsientide arv (62 patsienti efektiivsuse osas ja 219 patsienti ohutuse osas) piisav, et otsustada, kas nad reageerivad ravile teistmoodi kui nooremad patsiendid.

Mustanahalised patsiendid

Randomiseeritud (2:1) topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases III/IV faasi uuringus (EMBRACE) manustati Benlysta't intravenoosselt mustanahalistele SLE patsientidele. Efektiivsust hinnati 448 patsiendil. SRI-S2K ravivastuse saavutanud mustanahaliste patsientide osakaal oli suurem Benlysta't saanute seas, kuid erinevus ei olnud platseeboga võrreldes statistiliselt oluline. Kuid vastavalt teistest uuringutest saadud tulemustele oli kõrge haiguse aktiivsusega (ravieelne komplemendi madal sisaldus ja positiivne anti-dsDNA, $n = 141$) mustanahalistel patsientidel SRI-S2K ravivastuse määr 45,1% Benlysta 10 mg/kg kehakaalu kohta kasutamisel võrreldes 24,0%-ga platseebo puhul (šansisuhe 3,00; 95% CI: 1,35; 6,68).

Lapsed

SLE

Benlysta ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases uuringus (PLUTO), kus osales 93 last ACR klassifikatsiooni kriteeriumidele vastava SLE kliinilise diagnoosiga. Patsientidel oli aktiivne SLE, mida defineeriti kui SELENA-SLEDAI skoori ≥ 6 ja positiivset autoantikehade leidu skriiningul, nagu on kirjeldatud täiskasvanute uuringutes. Patsiendid said stabiilset SLE raviskeemi (tavaravi) ja uuringusse kaasamise kriteeriumid olid sarnased täiskasvanute uuringutega. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli raske aktiivne luupusnefriit, raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus, primaarne immuunpuudulikkus, IgA puudulikkus või ravi vajav äge või krooniline infektsioon. Uuring viidi läbi USAs, Lõuna-Ameerikas, Euroopas ja Aasias. Patsientide vanuse mediaan oli 15 aastat (vahemik 6...17 aastat). 5...11-aastaste

rühmas (n = 13) jäi SELENA-SLEDAI skoor vahemikku 4...13 ja 12...17-aastaste rühmas (n = 79) vahemikku 4...20. Enamik (94,6%) patsiente olid naissoost. Uuringul ei olnud võimsust statistiliste võrdluste tegemiseks ja kõik andmed on kirjeldavad.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli SLE ravile reageerimise indeks (SRI) 52. nädalal, nagu kirjeldati täiskasvanute intravenoosse manustamise uuringutes. SRI ravivastuse saavutas suurem protsent Benlysta'ga ravitud kui platseebot saanud lapsi. Ravivastus tulemusnäitaja üksikkomponentide puhul oli kooskõlas SRI puhul täheldatuga (tabel 4).

Tabel 4. Laste ravivastuse määr 52. nädalal

Ravivastus¹	Platseebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE ravile reageerimise indeks (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE ravile reageerimise indeksi komponendid		
Patsientide protsent, kellel esines SELENA-SLEDAI langus ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,62 (0,69; 3,78)
Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist BILAG indeksi järgi (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,96 (0,77; 4,97)
Patsientide protsent, kellel ei esinenud halvenemist PGA järgi (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Analüüsides jäeti välja kõik uuritavad, kelle kohta puudus ükskõik millise komponendi alghinnang (1 platseebo puhul).

Patsientide seas, kellel tekkis raske ägenemine, oli esimese raske ägenemise tekke uuringupäeva mediaan Benlysta rühmas päev 150 ja platseeborühmas päev 113. 52-nädalase jälgimisperioodi jooksul täheldati raskeid ägenemisi 17,0%-l Benlysta rühmas ja 35,0%-l platseeborühmas (täheldatud ravierinevus = 18,0%; riskitiheduste suhe = 0,36, 95% CI: 0,15; 0,86). See oli kooskõlas täiskasvanute intravenoosse manustamise uuringutes täheldatuga.

Rahvusvahelise Lastereumatoloogia Uuringute Organisatsiooni/Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (PRINTO/ACR) juveniilse SLE ravivastuse hindamise kriteeriumide põhjal saavutas paranemise suurem portsent Benlysta'ga ravitud kui platseebot saanud patsiente (tabel 5).

Tabel 5. PRINTO/ACR ravivastuse määr 52. nädalal

	Patsientide protsent, kes saavutasid 5 komponendist ¹ ükskõik millise 2 komponendi vähemalt 50% paranemise ning mitte rohkem kui üks ülejäänud komponentidest halvenes üle 30%		Patsientide protsent, kes saavutasid 5 komponendist ¹ ükskõik millise 3 komponendi vähemalt 30% paranemise ning mitte rohkem kui üks ülejäänud komponentidest halvenes üle 30%	
	Platseebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Platseebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Ravivastus, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Täheldatud erinevus vs. platseebo		25,38		25,33
Šansside suhe (95% CI) vs. platseebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹Viis PRINTO/ACR komponenti olid järgmiste näitajate protsentuaalne muutus 52. nädalal: lapsevanema üldhinnang (lapsevanema GA), PGA, SELENA-SLEDAI skoor, 24 tunni proteinuuria ja laste elukvaliteedi küsimustiku PedsQL GC (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*) füüsilise toimetuleku skoor.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Järgnevalt toodud intravenoossed farmakokineetilised näitajad põhinevad kahes III faasi uuringus osalenud ja Benlysta't annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta saanud 563 SLE patsiendi kohta saadud populatsiooni parameeterväärtustel.

Imendumine

Benlysta't manustatakse veeniinfusiooni teel. Belimumabi maksimaalset kontsentratsiooni seerumis täheldati üldjuhul infusiooni lõpus või vahetult pärast seda. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis oli 313 µg/ml (vahemik: 173...573 µg/ml), mis põhineb kontsentratsiooni-aja profiili jäljendamisel, kasutades populatsiooni farmakokineetilise mudeli tüüpilisi parameeterväärtusi.

Jaotumine

Belimumabi jaotumisel kudedesse oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi jaotusruumala (Vss) ligikaudu 5 liitrit.

Biotransformatsioon

Belimumab on valk, mille arvatav metaboolne rada on lagunemine väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide toimel. Klassikalisi biotransformatsiooni uuringuid ei ole läbi viidud.

Eritumine

Belimumabi kontsentratsioon seerumis vähenes kahefaasiliselt; jaotumise poolväärtusaeg oli 1,75 päeva ja terminaalne poolväärtusaeg 19,4 päeva. Süsteemne kliirens oli 215 ml ööpäevas (vahemik: 69...622 ml ööpäevas).

Luupusnefriidi uuring

Populatsioonipõhine farmakokineetiline analüüs viidi läbi 224-l luupusnefriidiga täiskasvanud patsiendil, kes said Benlysta't annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt (päevadel 0, 14, 28 ja seejärel iga 28 päeva järel kuni 104 nädalat). Luupusnefriidiga patsientidel oli belimumabi kliirens neeruhaiguse aktiivsuse tõttu esialgu suurem SLE uuringutes täheldatust; siiski 24 nädala pikkuse ravi järel ja ülejäänud uuringu jooksul olid belimumabi kliirens ja ekspositsioon sarnased SLE patsientidel täheldatuga, kes said belimumabi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt.

Patsientide erirühmad

Lapsed: Farmakokineetilised näitajad põhinevad üksikute näitajate hinnangutel populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, mis hõlmas 53 laste uuringus osalenud SLE patsienti. Pärast 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenooset manustamist päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda 4-nädalaste intervallide järel olid belimumabi ekspositsiooni väärtused sarnased SLE-ga lastel ja täiskasvanutel. Tasakaaluseisundi geomeetrilised keskmised C_{max} , C_{min} ja AUC väärtused olid 305 µg/ml, 42 µg/ml ja 2569 ööpäev•µg/ml 5...11-aastaste rühmas ning 317 µg/ml, 52 µg/ml ja 3126 ööpäev•µg/ml 12...17-aastaste rühmas (n = 43).

Eakad: Benlysta kasutamist on uuritud piiratud hulgal eakatel patsientidel. Üldises süsteemse erütematoosse luupuse intravenoosse ravi uuringupopulatsioonis ei mõjutanud vanus populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal belimumabi ekspositsiooni. Kuid arvestades ≥ 65-aastaste isikute väikest arvu, ei saa lõplikult välistada vanuse mõju.

Neerukahjustus: Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata neerukahjustuse mõju belimumabi farmakokineetikale. Kliinilise arenduse käigus uuriti Benlysta kasutamist süsteemse erütematoosse luupuse ja neerukahjustusega patsientidel (261 patsiendil oli keskmise raskusega neerukahjustus, kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 60 ml/min; 14 patsiendil oli raske neerukahjustus, kreatiniini kliirens ≥ 15 ja < 30 ml/min). Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal hinnatud süsteemse kliirensi vähenemine erinevatesse neerukahjustuse kategooriatesse kuuluvatel patsientidel võrreldes farmakokineetilisse populatsiooni kuuluvate keskmiste kreatiniini kliirensi väärtustega patsientidega (79,9 ml/min) oli 1,4% kerge (75 ml/min), 11,7% keskmise raskusega (45 ml/min) ja 24,0% raske (22,5 ml/min) neerukahjustuse korral. Kuigi proteinuuria (≥ 2 g ööpäevas) korral suurenes belimumabi kliirens ja kreatiniini kliirensi languse korral vähenes belimumabi kliirens, jäid need muutused oodatava variaabluse piiridesse. Seetõttu ei soovitata neerukahjustusega patsientidel annust muuta.

Maksakahjustus: Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata maksakahjustuse mõju belimumabi farmakokineetikale. IgG1 molekulid nagu belimumab kataboliseeritakse laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide poolt, mis ei piirdu maksakoega ning maksafunktsiooni muutused ei mõjuta tõenäoliselt belimumabi eliminatsiooni.

Kehakaal/kehamassiindeks (KMI)

Kehakaalu järgi kohandatud belimumabi annustamine viib ekspositsiooni vähenemiseni alakaalulistel isikutel (KMI < 18,5) ja ekspositsiooni suurenemiseni ülekaalulistel isikutel (KMI ≥ 30). Kehamassiindeksist sõltuvad ekspositsiooni muutused ei viinud vastavate toime muutusteni. Ekspositsiooni suurenemine ülekaalulistel patsientidel, kes said 10 mg/kg kehakaalu kohta belimumabi, ei viinud kõrvaltoimete või raskete kõrvaltoimete esinemissageduse üldise suurenemiseni võrreldes platseebot saanud isikutega. Siiski täheldati ülekaalulistel patsientidel iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse suuremat esinemissagedust. Ükski ülekaalulistel patsientidel täheldatud seedetrakti kõrvaltoimetest ei olnud raske. Ala- või ülekaalulistel patsientidel ei ole annuse muutmise soovitatav.

Üleminek intravenoosselt subkutaansele manustamisele

SLE

SLE patsientidel, kes läksid iga 4 nädala järel manustatavalt 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt annuselt üle 200 mg subkutaansele annusele (üleminekuperiood 1...4 nädalat), oli esimese subkutaanse annuse eelne belimumabi kontsentratsioon seerumis lähedane subkutaanse manustamise tulemusena saavutatud tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsele kontsentratsioonile (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiliste parameetritega simulatsioonide põhjal olid belimumabi keskmised tasakaalukontsentratsioonid 200 mg subkutaanse manustamise järgselt iga nädal (täiskasvanud patsientidel ja lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga ≥ 50 kg), iga 10 päeva järel (lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga 30 kuni < 50 kg) või iga 2 nädala järel (lastel vanuses 5 kuni 18 aasta ja kehakaaluga 15 kuni < 30 kg) sarnased 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt iga 4 nädala järel manustatud annusega.

Luupusnefriit

Esimese kahe intravenoosse annuse saamise järel on esimesel kuni teisel nädalal luupusnefriidiga patsiendid, kes lähevad üle 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt annuselt iganädalasele 200 mg subkutaansele annusele, tõenäoliselt keskmise belimumabi seerumi kontsentratsiooniga, mis sarnaneb patsientidega, kes saavad 10 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse annuse iga 4 nädala järel populatsioonipõhise farmakokineetika simulatsioonide alusel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ravimi intravenoosne ja subkutaanne manustamine ahvidele viis perifeersete ja lümfoide B-rakkude arvu oodatava vähenemiseni ilma sellega seotud toksikoloogiliste leidudeta.

Reproduktsooniuringud on läbi viidud tiinete makaakidega, kellele manustati belimumabi annuses 150 mg/kg kehakaalu kohta veeniinfusiooni teel (see on ligikaudu 9 korda suurem oodatavast maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist inimesel) iga 2 nädala järel kuni 21 nädala jooksul ning belimumab-ravi ei seostatud otsese või kaudse kahjuliku toimega emaslooma mürgistuse, arengutoksilisuse või teratogeensuse suhtes.

Raviga seotud leiud piirdusid B-rakkude arvu oodatava pöörduva vähenemisega nii emasloomadel kui poegadel ning IgM taseme pöörduva langusega ahvipoegadel. B-rakkude arv taastus pärast belimumab-ravi lõpetamist: pärast umbes ühte aastat poegimisjärgselt täiskasvanud ahvidel ja pärast kolme elukuud ahvipoegadel; IgM tase emakasiseselt belimumabiga kokku puutunud ahvipoegadel taastus kuuendaks elukuuks.

Toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele ahvidel hinnati belimumabi 6-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus, kus belimumabi manustati annustes kuni 50 mg/kg kehakaalu kohta (viimane kaasa arvatud). Seksuaalselt küpsete loomade mees- ja naissuguorganites ei leitud raviga seotud muutusi. Mitteametlikus menstruaaltsükli uuringus emasloomadel ei täheldatud belimumabiga seotud muutusi.

Kuna belimumab on monoklonaalne antikeha, ei ole genotoksilisuse uuringuid läbi viidud. Läbi ei ole viidud ka kartsinogeensuse või fertiilsuse uuringuid (mehed või naised).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat (E330)

Naatriumtsitraat (E331)

Sahharoos

Polüisorbaat 80 (E 433)

6.2 Sobimatus

Benlysta ei sobi kokku 5% glükoosiga.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

5 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Pärast lahustamist süsteveega peab manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kui seda ei manustata kohe, kaitsta otsese päikesevalguse eest ja hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud infusioonilahus

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahusega lahjendatud Benlysta lahust võib hoida temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril (15 °C...25 °C).

Aeg Benlysta manustamiskõlblikuks muutmisest kuni infusiooni lõpuni ei tohi ületada 8 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi klaasist viaalid (5 ml), mis on suletud silikoonitud klorobutüülkummist korki ja äratõmmatava alumiiniumkattega ning sisaldavad 120 mg pulbrit.

Pakendi suurus: 1 viaal

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi klaasist viaalid (20 ml), mis on suletud silikoonitud klorobutüülkummist korki ja äratõmmatava alumiiniumkattega ning sisaldavad 400 mg pulbrit.

Pakendi suurus: 1 viaal

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

120 mg infusioonilahuse valmistamine

Lahustamine

Lahustamine ja lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.

Lasta viaalil 10...15 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).

Lahustamise ja lahjendamise eesmärgil on viaali korgi läbistamiseks soovitatav kasutada 21...25G nõela.

Belimumabi 120 mg ühekordselt kasutatava viaali sisu lahustatakse 1,5 ml süsteveega, et saada lõplikuks kontsentratsiooniks 80 mg/ml.

Süstevee juga tuleb suunata viaali seina poole, et viia miinimumini vahu teke. Pöörata viaali ettevaatlikult 60 sekundi jooksul. Lahustamise ajal lasta viaalil seista toatemperatuuril (15 °C...25 °C), pöörates seda ettevaatlikult 60 sekundi jooksul iga 5 minuti järel, kuni pulber on lahustunud. Mitte loksutada. Lahustumine on tavaliselt lõppenud 10...15 minutit pärast vee lisamist, kuid võib kesta kuni 30 minutit.

Kaitsta saadud lahust päikesevalguse eest.

Kui Benlysta lahustamiseks kasutatakse mehaanilist lahustamisseadet, ei tohi ületada 500 pööret minutis ning viaal ei tohi pöörelda kauem kui 30 minutit.

Kui lahustumine on lõppenud, peab lahus olema opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatukollane ning osakestevaba. Väikesed õhumullid on siiski lubatud.

Pärast lahustamist saab igast viaalist 1,5 ml (vastab 120 mg belimumabile).

Lahjendamine

Lahustatud ravim lahjendatakse 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahusega. Patsientide puhul, kelle kehakaal on ≤ 40 kg, võib kaaluda neid lahusteid sisaldavate 100 ml infusioonikottide kasutamist eeldusel, et belimumabi kontsentratsioon infusioonikotis ei ületa 4 mg/ml.

5% intravenoossed glükoosilahused ei sobi kokku Benlysta'ga ja neid ei tohi kasutada.

Eemaldada 250 ml (või 100 ml) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahuse infusioonikotist või –pudelist lahust mahus, mis vastab patsiendi annuseks vajaliku manustamiskõlblikuks muudetud Benlysta lahuse mahule ja visata see minema. Seejärel lisada vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud Benlysta lahust infusioonikotti või -pudelisse. Lahuse segamiseks pöörata kotti või pudelit ettevaatlikult. Viaalidesse allesjäänud lahus tuleb minema visata.

Enne manustamist kontrollida Benlysta lahust visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuste suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse täheldamisel tuleb lahus minema visata.

Aeg Benlysta lahustamisest kuni infusiooni lõpuni ei tohi kokku ületada 8 tundi.

400 mg infusioonilahuse valmistamine

Lahustamine

Lahustamine ja lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.

Lasta viaalil 10...15 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).

Lahustamise ja lahjendamise eesmärgil on viaali korgi läbistamiseks soovitatav kasutada 21...25G nõela.

Belimumabi 400 mg ühekordselt kasutatava viaali sisu lahustatakse 4,8 ml süsteveega, et saada lõplikuks kontsentratsiooniks 80 mg/ml.

Süstevee juga tuleb suunata viaali seina poole, et viia miinimumini vahu teke. Pöörata viaali ettevaatlikult 60 sekundi jooksul. Lahustamise ajal lasta viaalil seista toatemperatuuril (15 °C...25 °C), pöörates seda ettevaatlikult 60 sekundi jooksul iga 5 minuti järel, kuni pulber on lahustunud. Mitte loksutada. Lahustumine on tavaliselt lõppenud 10...15 minutit pärast vee lisamist, kuid võib kesta kuni 30 minutit.

Kaitsta saadud lahust päikesevalguse eest.

Kui Benlysta lahustamiseks kasutatakse mehaanilist lahustamisseadet, ei tohi ületada 500 pööret minutis ning viaal ei tohi pöörelda kauem kui 30 minutit.

Kui lahustumine on lõppenud, peab lahus olema opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatukollane ning osakestevaba. Väikesed õhumullid on siiski lubatud.

Pärast lahustamist saab igast viaalist 5 ml (vastab 400 mg belimumabile).

Lahjendamine

Lahustatud ravim lahjendatakse 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahusega.

5% intravenoossed glükoosilahused ei sobi kokku Benlysta'ga ja neid ei tohi kasutada.

Eemaldada 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahuse infusioonikotist või –pudelist lahust mahus, mis vastab patsiendi annuseks vajaliku manustamiskõlblikuks muudetud Benlysta lahuse mahule ja visata see minema. Seejärel lisada vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud Benlysta lahust infusioonikotti või –pudelisse. Lahuse segamiseks pöörata kotti või pudelit ettevaatlikult. Viaalidesse allesjäänud lahus tuleb minema visata.

Enne manustamist kontrollida Benlysta lahust visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuste suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse täheldamisel tuleb lahus minema visata.

Aeg Benlysta lahustamisest kuni infusiooni lõpuni ei tohi kokku ületada 8 tundi.

Manustamisviis

Benlysta infundeeritakse ühe tunni jooksul.

Benlysta't ei tohi manustada sama veenitee kaudu üheaegselt teiste ravimitega. Ei ole läbi viidud füüsilise või biokeemilise sobivuse uuringuid, et hinnata Benlysta manustamist koos teiste ravimitega.

Ei ole täheldatud sobimatust Benlysta ja polüvinüülkloriidist või polüolefiinist kottide vahel.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/700/001 1 viaal – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 viaal – 400 mg

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. juuli 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

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

VÕI

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

VÕI

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded (PSUR)**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
 - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja esitab ka andmete aruande pikaajalise kontrollitud ohutusregistri kohta, kus kõiki patsiente jälgitakse minimaalselt 5 aastat, vastavalt inimravimite komiteega kokkulepitud protokollile. Ohutusregister hindab erinevatel põhjustel suremuse ja erilist huvi pakkuvate kõrvaltoimete esinemissagedust süsteemse erütematoosse luupusega patsientidel. Erilist huvi pakkuvateks kõrvaltoimeteks on rasked infektsioonid (sh oportunistlikud infektsioonid ja PML), valitud rasked psühhiaatrilised kõrvaltoimed ning pahaloomulised kasvaja (sh mitte-melanoom nahavähk).	28. veebruar 2026

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – PEN-SÜSTEL (PEN-SÜSTLID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 200 mg süstelahus pen-süstlis

belimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 200 mg belimumabi

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.

1 pen-süstel.

4 pen-süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

AVAMISEKS VAJUTAGE SIIA

8. KÕLBLIK KUNNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/700/003 1 pen-süstel
EU/1/11/700/004 4 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

benlysta pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – Mitmikpakend, mis sisaldab 12 pen-süstlit (kolme 4 pen-süstliga pakendit) – *blue box*’iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 200 mg süstelahus pen-süstlis

belimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 200 mg belimumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.

Mitmikpakend: 12 pen-süstlit (kolm 4 pen-süstliga pakendit).
Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/700/005

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

benlysta pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – PEN-SÜSTEL - Mitmikpakend, mis sisaldab 12 pen-süstlit (kolme 4 pen-süstliga pakendit) – ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 200 mg süstelahus pen-süstlis

belimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 200 mg belimumabi

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.

4 pen-süstlit. Mitmikpakendi komponent.
Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

benlysta pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Benlysta 200 mg süstelahus

belimumab

s.c.

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – SÜSTEL (SÜSTLID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 200 mg süstelahus süstlis

belimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 1 ml süstel sisaldab 200 mg belimumabi

3. ABIAINED

Sisaldab ka: arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel.

4 süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

AVAMISEKS VAJUTAGE SIIA

8. KÕLBLIK KUNNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/700/006 1 süstel
EU/1/11/700/007 4 süstlit

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

benlysta süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Benlysta 200 mg

belimumabum

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP-VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

belimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga viaal sisaldab 120 mg belimumabi (pärast lahustamist 80 mg/ml)

3. ABIAINED

Sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), sahharoos, polüsorbaat 80 (E 433)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks infusiooniks pärast lahustamist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/700/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Braille' kirjas teabe lisamine ei ole vajalik

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

belimumab

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP-VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

belimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga viaal sisaldab 400 mg belimumabi (pärast lahustamist 80 mg/ml)

3. ABIAINED

Sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), sahharoos, polüsorbaat 80 (E 433)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks infusiooniks pärast lahustamist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/700/002

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Braille' kirjas teabe lisamine ei ole vajalik

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

belimumab

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

400 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Benlysta 200 mg süstelahus pen-süstlis belimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Benlysta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Benlysta kasutamist
3. Kuidas Benlysta't kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Benlysta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Pen-süstli üksikasjalik kasutusjuhend

1. Mis ravim on Benlysta ja milleks seda kasutatakse

Naha alla süstitav Benlysta on ravim, mida kasutatakse luupuse (süsteemne erütematoosne luupus, SLE) **raviks** täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel) ja lastel (vanuses 5 kuni 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg), kelle haigus on tavaravile vaatamata siiski väga aktiivne. Benlysta't kasutatakse ka koos teiste ravimitega aktiivse luupusnefriidiga (luupusest põhjustatud neerupõletik) täiskasvanute (18-aastased ja vanemad) raviks.

Luupus on haigus, mille puhul immuunsüsteem (immuunsüsteem võitleb infektsioonide vastu) ründab organismi enda rakke ja kudesid, põhjustades põletikku ja organkahjustust. Haigus võib haarata peaaegu iga elundi organismis ning arvatakse, et sellega on seotud teatud tüüpi valged verelibled, mida nimetatakse *B-rakkudeks*.

Benlysta sisaldab **belimumabi** (*monoklonaalne antikeha*). See vähendab B-rakkude arvu teie veres, blokeerides BlyS'iks nimetatud valgu toime. See valk aitab B-rakkudel kauem elada ning luupusega inimestel on selle tase kõrge.

Benlysta't manustatakse koos luupuse tavaraviga.

2. Mida on vaja teada enne Benlysta kasutamist

Benlysta't ei tohi kasutada:

- kui olete belimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (*loetletud lõigus 6*) suhtes **allergiline**.

Kui see võib kehtida teie kohta, **küsige nõu oma arstilt**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Benlysta kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on praegu esinev või pikaajaline **infektsioon** või esineb sageli infektsioone. Arst otsustab, kas teile võib Benlysta't manustada.
- kui teil on **vaktsineerimine** plaanis või teid on viimase 30 päeva jooksul vaktsineeritud. Mõningaid vaktsiine ei tohi manustada vahetult enne Benlysta-ravi või ravi ajal.
- kui teie luupus on haaranud **närvisüsteemi**.
- kui olete **HIV-positiivne** või teil on **madal immuunglobuliinide tase**.
- kui te põete või olete põdenud **B- või C-hepatiiti**.
- kui teile on tehtud **elundisiirdamine** või **luuüdi** või **tüvirakkude siirdamine**.
- kui teil on olnud **vähk**.
- kui teil on Benlysta kasutamise järgselt kunagi tekkinud **raskekujuline nahalööve** või **naha mahakoorumine, villid** ja/või **suuhaavandid**.

Kui midagi eespool loetletust võib kehtida teie kohta, **rääkige sellest oma arstile**.

Depressioon ja suitsiid

Benlysta'ga ravi ajal on teatatud depressioonist, suitsiidimõtetest ja –katsetest, kaasa arvatud suitsiidist. Öelge oma arstile, kui teil on neid seisundeid esinenud. Kui teil tekivad mis tahes ajal uued või süvenevad sümptomid:

➔ **võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.**

Kui tunnete masendust või teil esinevad enesevigastamise või enesetapumõtted, rääkige sellest sugulase või lähedase sõbraga ning paluge neil lugeda käesolevat infolehte. Võite paluda, et nad ütleksid teile, kui on mures teie meeleolu või käitumise muutuste pärast.

Masked nahareaktsioonid

Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist.

➔ **Kui te märkate ükskõik milliseid lõigus 4 kirjeldatud sümptomeid, lõpetage Benlysta kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi.**

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid saavatel inimestel võib olla suurem risk infektsioonide, sealhulgas progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) nimetatud harvaesineva, kuid tõsise ajuinfektsiooni tekkeks.

Lugege teavet „Suurem ajuinfektsiooni tekkeoht“ käesoleva infolehe lõigus 4.

Selle ravimi jälgitavuse parandamiseks peate teie ja teie tervishoiutöötaja kirja panema Benlysta partii numbri. See teave on soovitatav kirja panna selleks puhuks, kui teilt seda edaspidi küsitakse.

Lapsed ja noorukid

Benlysta pen-süstli kasutamine subkutaanse süstena SLE raviks ei sobi kasutamiseks alla 5-aastastele või alla 15 kg kehakaaluga lastele.

Benlysta pen-süstli kasutamine subkutaanse süstena luupusnefriidi raviks ei sobi kasutamiseks alla 18-aastastele lastele ega noorukitele.

Muud ravimid ja Benlysta

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on arstile teatada sellest, kui te saate ravi immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega, sealhulgas ükskõik milline B-rakke mõjutav ravim (kasutatakse vähi või põletikuliste haiguste raviks).

Selliste ravimite kombineerimine Benlysta'ga võib nõrgestada teie immuunsüsteemi. Selle tagajärjel võib suurened risk raske infektsiooni tekkeks.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvastane kaitse rasestumisvõimelistel naistel

- **Kasutage tõhusat rasestumisvastast meetodit** Benlysta'ga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Rasedus

Benlysta't ei soovitata tavaliselt raseduse ajal kasutada.

- **Kui te olete rase**, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **rääkige sellest oma arstile**. Arst otsustab, kas te võite Benlysta't kasutada.
- **Kui te rasestute** Benlysta-ravi ajal, teavitage sellest oma arsti.

Imetamine

Kui te toidate last rinnaga, teavitage sellest oma arsti. On tõenäoline, et Benlysta võib erituda rinnapiima. Arst arutab teiega, kas peaksite rinnaga toitmise ajal lõpetama ravi Benlysta'ga või kas peaksite lõpetama rinnaga toitmise.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Benlysta võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Benlysta sisaldab polüsorbaati 80

Iga pen-süstel sisaldab 0,1 mg polüsorbaati 80t. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Benlysta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab praktiliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Benlysta't kasutatakse

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile rääkinud. Küsige nõu oma arsti või apteekri käest, kui te pole milleski kindel.

Benlysta't tuleb süstida naha alla vastavalt arsti poolt määratud ajakavale.

Kui palju ravimit kasutada

Süsteemne erütematoosne luupus

Täiskasvanud

Soovitav annus on 200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord nädalas.

Lapsed ja noorukid vanuses 5 aastat ja vanemad

Soovitav annus lastele ja noorukitele vanuses 5 aastat ja vanemad põhineb kehakaalul, nagu allpool näidatud:

Kehakaal	Soovituslik annus
50 kg või rohkem	200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord nädalas
30 kg kuni 50 kg	200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord iga 10 päeva järel
15 kg kuni 30 kg	200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord iga 2 nädala järel

Luupusnefriit

Ainult täiskasvanud

Soovitatav annus võib erineda. Arst määrab teile sobiva annuse, mis on kas:

- 200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord nädalas

või

- 400 mg (kahe pen-süstli kogu sisu ühel päeval) üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Pärast seda on soovitatav annus 200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord nädalas.

Kui soovite muuta ravimi manustamise päeva

Manustage annus uuel päeval (isegi kui viimasest annusest on möödunud vähem aega kui tavaliselt). Jätkake uue ajakavaga alates sellest päevast.

Benlysta süstimine

Arst või meditsiiniõde näitab teile või teie hooldajale, kuidas Benlysta't süstida. Esimese süsti tegemist Benlysta pen-süstlist jälgib arst või meditsiiniõde. Pärast seda, kui teid on õpetatud pen-süstlit kasutama, otsustab arst või meditsiiniõde, kas te võite ise ravimi süstida või seda võib teha teie hooldaja. Arst või meditsiiniõde ütleb teile ka seda, millistele nähtudele ja sümptomitele tuleb Benlysta kasutamise ajal tähelepanu pöörata, sest tekkida võivad tõsised allergilised reaktsioonid (vt „Allergilised reaktsioonid“ lõigus 4).

Alla 10-aastastele lastele peab Benlysta pen-süstlit süstima arst, meditsiiniõde või väljaõppinud hooldaja.

Te süstite Benlysta't naha alla kõhu- või reiepiirkonnas.

Benlysta subkutaanset süstelahust ei tohi süstida veeni (*intravenoosselt*).

Pen-süstli kasutusjuhend on toodud käesoleva infolehe lõpus.

Kui te kasutate Benlysta't rohkem kui ette nähtud

Kui see juhtub, võtke otsekohe ühendust oma arsti või meditsiiniõdega, kes jälgib teid kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning vajadusel ravib neid sümptomeid. Võimalusel näidake neile ravimi pakendit või käesolevat infolehte.

Kui te unustate Benlysta't kasutada

Süstige unustatud annus niipea, kui see teile meelde tuleb. Seejärel järgige tavapärast üks kord nädalas manustamisskeemi või alustage uut iganädalast manustamisskeemi alates päevast, mil te süstite unustatud annuse.

Kui te ei märka, et olete unustanud annuse manustamata ja käes on juba järgmise annuse manustamise aeg, siis lihtsalt süstige järgmine annus nagu kavandatud.

Benlysta'ga ravi lõpetamine

Teie arst otsustab, kas on vaja lõpetada Benlysta kasutamine.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Benlysta kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui te märkate mõnda järgmistest raske nahareaktsiooni sümptomitest:

- punakad märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha mahakoorumine, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs). Nendest kõrvaltoimetest on teatatud teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Allergilised reaktsioonid – te vajate kohest arstiabi

Benlysta võib põhjustada süstimisega seotud reaktsiooni või allergilist (*ülitundlikkus*) reaktsiooni. Need on sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st), mis võivad mõnikord olla rasked (aeg-ajalt, kuni ühel inimesel 100st) ja isegi eluohtlikud. Rasked reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega Benlysta esimesel või teisel ravipäeval, kuid võivad avalduda ka mitmeid päevi hiljem.

Kui teil tekib mõni järgmistest allergilise või süstimisega seotud reaktsiooni sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:

- näo, huulte, suu või kõri turse;
- vilistav hingamine, hingamisraskus või õhupuudus;
- lööve;
- ümbritsevast nahapinnast kõrgemad sügelevad muhud ehk nõgestõbi.

Harva võivad hiljem tekkida ka kergemad reaktsioonid, tavaliselt 5...10 päeva pärast süsti. Need hõlmavad selliseid sümptomeid, nagu lööve, iiveldus, väsimus, lihasevalud, peavalu või näo turse.

Kui teil tekivad loetletud sümptomid, eriti kui samaaegselt esineb kaks või enam sümptomit: rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõde.

Infektsioonid

Benlysta toimetel võivad teil suurema tõenäosusega tekkida infektsioonid, sealhulgas kuseteede ja hingamisteede infektsioonid. Neid esineb väga sageli ja need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja aeg-ajalt lõppeda surmaga.

Kui teil tekib mõni järgmistest infektsiooninähtudest:

- palavik ja/või külmavärinad;
- köha, hingamisraskused;
- kõhulahtisus, oksendamine;
- põletustunne urineerimisel, sage urineerimine;
- soe, punetav või valulik nahk või nahahaavandid,

teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde.

Depressioon ja suitsiid

Benlysta'ga ravi ajal on teatatud depressioonist, suitsiidimõtetest ja –katsetest. Depressioon võib tekkida kuni ühel inimesel 10st, suitsiidimõtted ja –katsed kuni ühel inimesel 100st. Kui tunnete masendust, teil esinevad enesevigastamise või muud murettekitavad mõtted või kui te olete depressioonis ja tunnete ennast halvemini või teil tekivad uued sümptomid:

➔ **võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.**

Suurem ajuinfektsiooni tekkeoht

Immuunsüsteemi nõrgestavad ravimid, nagu Benlysta, võivad suurendada riski harvaesineva, kuid tõsise ja eluohtliku ajuinfektsiooni tekkeks, mille nimetus on *progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia* (PML).

PML-i sümptomid on:

- mälukaotus;
- mõtlemishäired;
- kõnehäired või kõndimisraskused;
- nägemise kaotus.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil esinevad mõned loetletud sümptomitest või sarnased probleemid, mis on püsinud mitu päeva.

Kui teil esinesid need sümptomid juba enne Benlysta'ga ravi alustamist:

Teavitage oma arsti otsekohe kõikidest nende sümptomite muutustest.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10st**:

- bakteriaalsed infektsioonid (vt „Infektsioonid“ eespool).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10st**:

- kõrge kehatemperatuur ehk palavik;
- süstekoha reaktsioonid, näiteks lööve, naha punetus, sügelus või turse Benlysta süstimise kohas;
- sügelev, ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve (nõgestõbi), nahalööve;
- madal valgete vereliblede arv (seda näitab vereanalüüs);
- nina-, neelu- või mao- ja soolepõletik;
- valu kätes või jalgades;
- migreen;
- iiveldus, kõhulahtisus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Benlysta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Üksikut Benlysta pen-süstlit võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 12 tundi, kui see on kaitstud valguse eest. Pärast külmpakist väljavõtmist **tuleb pen-süstel ära kasutada 12 tunni jooksul või minema visata.**

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Benlysta sisaldab

Toimeaine on belimumab.

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 200 mg belimumabi.

Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid, süstevesi. Lisateavet polüsorbaat 80 ja naatriumisisalduse kohta vt lõik 2.

Kuidas Benlysta välja näeb ja pakendi sisu

Benlysta on saadaval 1 ml värvitu kuni kergelt kollaka lahusena ühekordselt kasutatavas pen-süstlis.

Saadaval 1 või 4 pen-süstlit sisaldavate pakenditena või 12 pen-süstlit (kolme 4 pen-süstliga pakendit) sisaldavate mitmikpakenditena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading 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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Pen-süstli üksikasjalik kasutusjuhend

Üks kord nädalas: täiskasvanutele ja lastele vanuses 5 kuni 18 aastat, kes kaaluvad 50 kg või rohkem.

Üks kord iga 10 päeva tagant: lastele vanuses 5 kuni 18 aastat, kes kaaluvad 30 kg kuni 50 kg.

Üks kord iga 2 nädala tagant: lastele vanuses 5 kuni 18 aastat, kes kaaluvad 15 kg kuni 30 kg.

Lugege need osad kõigepealt läbi.

Järgige allpool toodud juhiseid pen-süstli õige kasutamise kohta. Juhiste mittejärgimine võib mõjutada pen-süstli õiget tööd. Lisaks tuleb teile õpetatada, kuidas pen-süstlit kasutada.

Benlysta on ette nähtud **ainult naha alla** (*subkutaanseks*) **manustamiseks**.

Selle ravimi jälgitavuse parandamiseks peate teie ja teie tervishoiutöötaja kirja panema Benlysta partii numbri. See teave on soovitatav kirja panna selleks puhuks, kui teilt seda edaspidi küsitakse.

Säilitamine

- Hoida külmkapis ja võtta külmkapist välja 30 minutit enne kasutamist.
- Hoida karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida eemal kuumusest ja päikesevalgusest.
- **Mitte** lasta külmuda. Kui pen-süstel on külmunud, **ärge** kasutage seda isegi siis, kui see on sulanud.
- **Mitte** kasutada ja **ärge** pange külmkappi tagasi ravimit, mis on olnud toatemperatuuril üle 12 tunni.

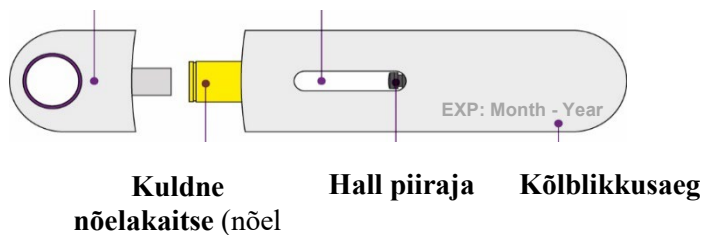
Hoiatused

- Pen-süstlit peab kasutama üks kord ja seejärel hävitama.
- **Ärge** jagage Benlysta pen-süstlit teise inimesega.
- **Ärge** pen-süstlit raputage.
- **Ärge** kasutage, kui pen-süstel on kukkunud vastu kõva pinda.
- **Ärge** eemaldage auguga korki varem kui vahetult enne süstimist.

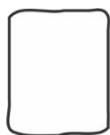
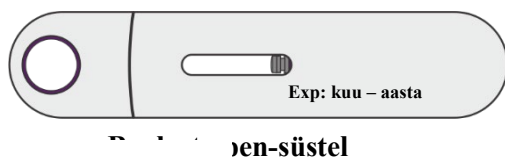
Benlysta pen-süstli osad

Auguga kork

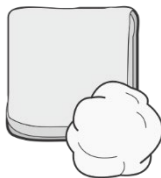
Vaateaken



Süstimiseks



Alkoholipadjake
(ei kuulu pakendisse)



Marlipadjake või vatitampoon
(ei kuulu pakendisse)

1. Koguge kokku ja kontrollige vajalikke vahendeid

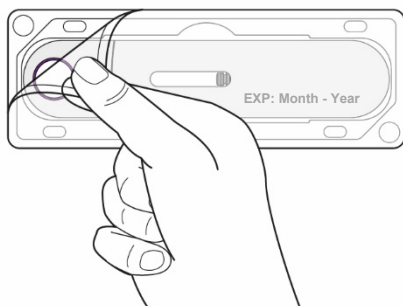
Koguge kokku vajalikud vahendid

- Võtke külmkapist välja üks hermeetiliselt suletud alus, mis sisaldab pen-süstlit.
- Pange kõik ülejäänud pen-süstlid külmkappi tagasi.
- Valige mugav, hästi valgustatud ja puhas pind ning asetage lähedusse järgmised vahendid:
 - Benlysta pen-süstel
 - alkoholipadjake (ei kuulu pakendisse)
 - marlipadjake või vatitampoon (ei kuulu pakendisse)
 - konteiner tihedalt sulguva kaanega, kuhu viskate kasutatud pen-süstli (ei kuulu pakendisse).
- Ärge tehke süsti, kui teil ei ole kõiki loetletud vahendeid.

Võtke pen-süstel välja

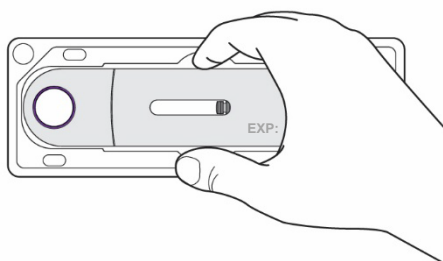
- Koorige kile aluse nurgast tagasi. (Joonis 1)

Joonis 1



- Hoides pen-süstli keskosast (kontrollakna lähedalt), võtke pen-süstel ettevaatlikult aluselt välja. (Joonis 2)

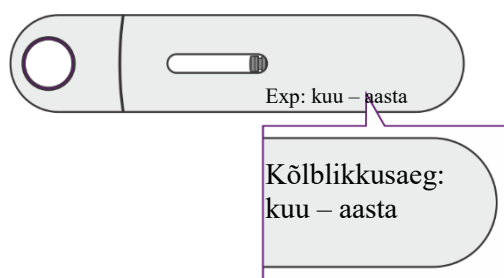
Joonis 2



Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega pen-süstlil (Joonis 3).

Joonis 3



Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

2. Valmistage ette ja kontrollige pen-süstlit

Laske soojeneda toatemperatuurini

- Laske pen-süstlil 30 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (*Joonis 4*). Külma Benlysta süstimine võib võtta kauem aega ja olla ebamugav.

Joonis 4

Oodake 30 minutit

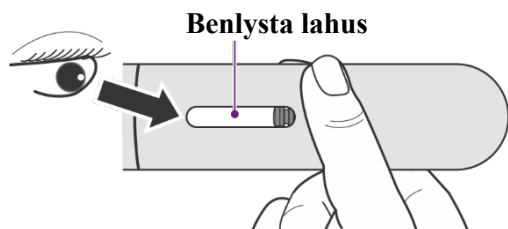


- Ärge** soojendage pen-süstlit ühelgi muul viisil. Näiteks ärge soojendage seda mikrolaineahjus, kuumas vees või otsese päikesevalguse käes.
- Ärge** selles etapis auguga korki eemaldage.

Benlysta lahuse kontrollimine

- Kontrollige vaateaknast, kas Benlysta lahus on värvitu kuni kergelt kollakat värvi (*Joonis 5*).
 - Ühe või enama õhumulli esinemine lahuses on normaalne.

Joonis 5



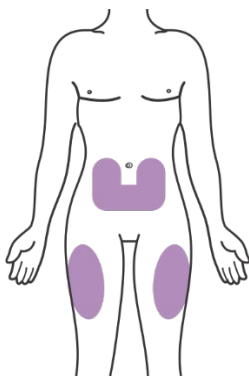
- Ärge** kasutage, kui lahus on hägune, selle värvus on muutunud või lahuses leidub osakesi.

3. Valige ja puhastage süstekoht

Valige süstekoht

- Valige süstekoht (kõhu- või reiepiirkonnas), nagu on näidatud *Joonisel 6*.

Joonis 6



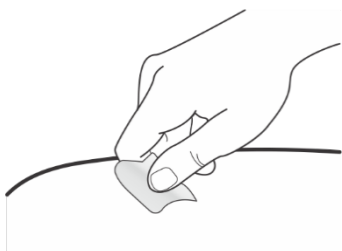
- Kui vajate annuse manustamiseks kahte süsti, siis jätke vähemalt 5 cm vahe, kui kasutate sama süstekohta.
- **Ärge** süstige iga kord täpselt samasse kohta. Selle eesmärk on vältida naha kõvastumist.
- **Ärge** süstige kohtadesse, kus nahk on hell, punetav, kõva või verevalumiga.
- **Ärge** süstige vähem kui 5 cm kaugusele nabast.

Puhastage süstekoht

- Peske käed.

Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega pühkides (*Joonis 7*). Laske nahal õhu käes kuivada.

Joonis 7



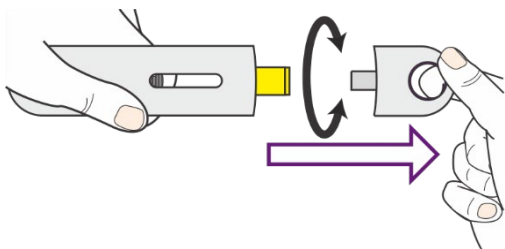
Ärge puutuge seda piirkonda uuesti enne süsti tegemist.

4. Ettevalmistus süstimiseks

Eemaldage auguga kork.

- **Ärge** eemaldage auguga korki varem kui vahetult enne süstimist.
- Eemaldage auguga kork tõmmates või keerates. Auguga korki võib keerata päripäeva või vastupäeva (*Joonis 8*).

Joonis 8

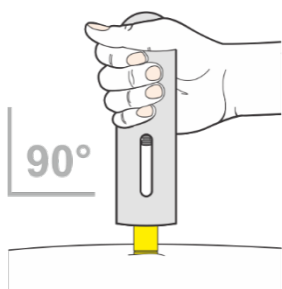


- Ärge pange auguga korki tagasi pen-süstlile.

Pen-süstli kohale asetamine

- Hoidke pen-süstlist mugavalt kinni nii, et vaateaken on näha. See on tähtis, et saaksite kinnitada kogu annuse manustamist (*joonis 9*).

Joonis 9



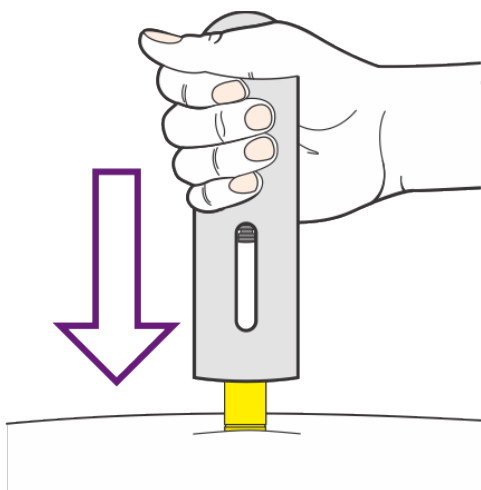
- Vajadusel kindlustage süstekoht nahka tõmmates või venitades.
- Asetage pen-süstel otse vastu süstekohta (90° nurga all). Veenduge, et kuldne nõelakaitse on otse vastu nahka.

5. Benlysta süstimine ja kontrollimine

Süstimise alustamine

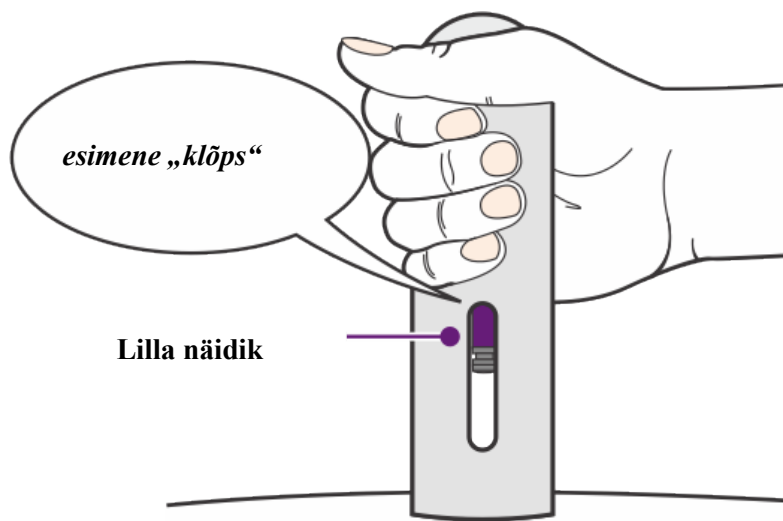
- Vajutage pen-süstel lõpuni alla vastu süstekohta ja hoidke seda paigal (*Joonis 10*).
- See sisestab nõela ja alustab süstimist.

Joonis 10



Süstimise alguses võite kuulda esimest „klõpsu“. Te näete vaateaknas liikumas lillat näidikut (Joonis 11).

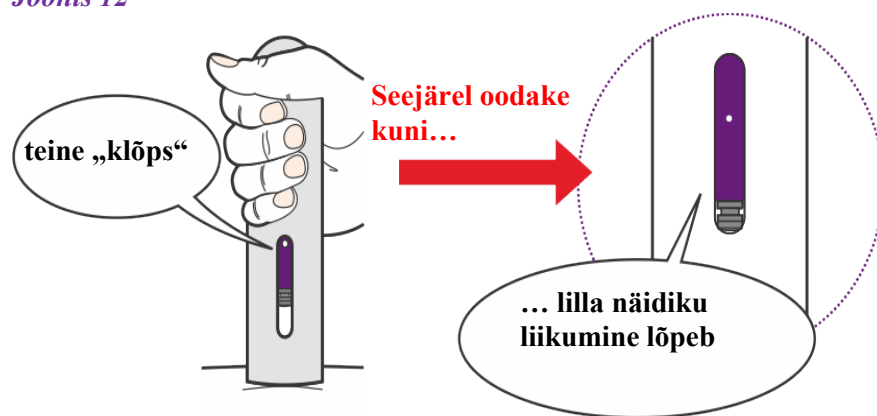
Joonis 11



Süstimise lõpetamine

Hoidke pen-süstlit vastu nahka, kuni lilla näidik lõpetab liikumise. Paar sekundit enne lilla näidiku peatumist võite kuulda teist „klõpsu“ (joonis 12).

Joonis 12



- Süstimine võib kesta kuni 15 sekundit.
- Kui süstimine on lõppenud, eemaldage pen-süstel süstekohast.

Süstekoha kontrollimine

Süstekohas võib olla veidi verd.

- Vajadusel suruge vastu süstekohta vatitampoon või marlipadjake.
- **Ärge** süstekohta hõõruge.

6. Äraviskamine

Kasutatud pen-süstli minema viskamine

- Ärge pange auguga korki tagasi pen-süstlile.
- Visake kasutatud pen-süstel ja auguga kork tihedalt sulguva kaanega konteinerisse.
- Küsige arstilt või apteekrilt, kuidas kasutatud pen-süstel või kasutatud pen-süstleid sisaldav konteiner õigesti minema visata.
- **Ärge** kasutatud pen-süstlit korduvkasutage ega visake seda või kasutatud pen-süstleid sisaldavat konteinerit olmejäätmete hulka.
-

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Benlysta 200 mg süstelahus süstlis belimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Benlysta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Benlysta kasutamist
3. Kuidas Benlysta't kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Benlysta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Süstli üksikasjalik kasutusjuhend

1. Mis ravim on Benlysta ja milleks seda kasutatakse

Naha alla süstitav Benlysta on ravim, mida kasutatakse luupuse (süsteemne erütematoosne luupus, SLE) **raviks** täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel), kelle haigus on tavaravile vaatamata siiski väga aktiivne. Benlysta't kasutatakse ka koos teiste ravimitega aktiivse luupusnefriidiga (luupusest põhjustatud neerupõletik) täiskasvanute (18-aastased ja vanemad) raviks.

Luupus on haigus, mille puhul immuunsüsteem (immuunsüsteem võitleb infektsioonide vastu) ründab organismi enda rakke ja kudesid, põhjustades põletikku ja organkahjustust. Haigus võib haarata peaaegu iga elundi organismis ning arvatakse, et sellega on seotud teatud tüüpi valged verelibled, mida nimetatakse *B-rakkudeks*.

Benlysta sisaldab **belimumabi** (*monoklonaalne antikeha*). See vähendab B-rakkude arvu teie veres, blokeerides BlyS'iks nimetatud valgu toime. See valk aitab B-rakkudel kauem elada ning luupusega inimestel on selle tase kõrge.

Benlysta't manustatakse koos luupuse tavaraviga.

2. Mida on vaja teada enne Benlysta kasutamist

Benlysta't ei tohi kasutada:

- kui olete belimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (*loetletud lõigus 6*) suhtes **allergiline**.

Kui see võib kehtida teie kohta, **küsi nõu oma arstilt**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Benlysta kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on praegu esinev või pikaajaline **infektsioon** või esineb sageli infektsioone. Arst otsustab, kas teile võib Benlysta't manustada.
- kui teil on **vaktsineerimine** plaanis või teid on viimase 30 päeva jooksul vaktsineeritud. Mõningaid vaktsiine ei tohi manustada vahetult enne Benlysta-ravi või ravi ajal.
- kui teie luupus on haaranud **närvisüsteemi**.
- kui olete **HIV-positiivne** või teil on **madal immuunglobuliinide tase**.
- kui te põete või olete põdenud **B- või C-hepatiiti**.
- kui teile on tehtud **elundisiirdamine** või **luuüdi** või **tüvirakkude siirdamine**.
- kui teil on olnud **vähk**.
- kui teil on Benlysta kasutamise järgselt kunagi tekkinud **raskekujuline nahalööve** või **naha mahakoorumine, villid** ja/või **suuhaavandid**.

Kui midagi eespool loetletust võib kehtida teie kohta, **rääkige sellest oma arstile**.

Depressioon ja suitsiid

Benlysta'ga ravi ajal on teatatud depressioonist, suitsiidimõtetest ja –katsetest, kaasa arvatud suitsiidist. Öelge oma arstile, kui teil on neid seisundeid esinenud. Kui teil tekivad mis tahes ajal uued või süvenevad sümptomid:

➔ **võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.**

Kui tunnete masendust või teil esinevad enesevigastamise või enesetapumõtted, rääkige sellest sugulase või lähedase sõbraga ning paluge neil lugeda käesolevat infolehte. Võite paluda, et nad ütleksid teile, kui on mures teie meeleolu või käitumise muutuste pärast.

Masked nahareaktsioonid

Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist.

➔ **Kui te märkate ükskõik milliseid lõigus 4 kirjeldatud sümptomeid, lõpetage Benlysta kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi.**

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid saavatel inimestel võib olla suurem risk infektsioonide, sealhulgas progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) nimetatud harvaesineva, kuid tõsise ajuinfektsiooni tekkeks.

➔ **Lugege teavet „Suurem ajuinfektsiooni tekkekoht“ käesoleva infolehe lõigus 4.**

Selle ravimi jälgitavuse parandamiseks peate teie ja teie tervishoiutöötaja kirja panema Benlysta partii numbri. See teave on soovitatav kirja panna selleks puhuks, kui teilt seda edaspidi küsitakse.

Lapsed ja noorukid

Benlysta süstlaga subkutaanselt süstimiseks ei sobi kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ega noorukitel.

Muud ravimid ja Benlysta

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on arstile teatada sellest, kui te saate ravi immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega, sealhulgas ükskõik milline B-rakke mõjutav ravim (kasutatakse vähi või põletikuliste haiguste raviks).

Selliste ravimite kombineerimine Benlysta'ga võib nõrgestada teie immuunsüsteemi. Selle tagajärjel võib suurendada risk raske infektsiooni tekkeks.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvastane kaitse rasestumisvõimelistel naistel

- **Kasutage tõhusat rasestumisvastast meetodit** Benlysta'ga ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Rasedus

Benlysta't ei soovitata tavaliselt raseduse ajal kasutada.

- **Kui te olete rase**, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **rääkige sellest oma arstile**. Arst otsustab, kas te võite Benlysta't kasutada.
- **Kui te rasestute** Benlysta-ravi ajal, teavitage sellest oma arsti.

Imetamine

Kui te toidate last rinnaga, teavitage sellest oma arsti. On tõenäoline, et Benlysta võib erituda rinnapiima. Arst arutab teiega, kas peaksite rinnaga toitmise ajal lõpetama ravi Benlysta'ga või kas peaksite lõpetama rinnaga toitmise.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Benlysta võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Benlysta sisaldab polüsorbaati 80

Iga süstel sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 80-t. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Benlysta sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab praktiliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Benlysta't kasutatakse

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile rääkinud. Küsige nõu oma arsti või apteekri käest, kui te pole milleski kindel.

Benlysta't peab süstida naha alla ühel ja samal nädalapäeval.

Kui palju ravimit kasutada

Täiskasvanud (alates 18 aasta vanusest)

Süsteemne erütematoosne luupus

Soovitav annus on 200 mg (kogu süstli sisu) üks kord nädalas.

Luupusnefriit

Soovitav annus võib erineda. Arst määrab teile sobiva annuse, mis on kas:

- 200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord nädalas

või

- 400 mg (kahe pen-süstli kogu sisu ühel päeval) üks kord nädalas 4 nädala jooksul. Pärast seda on soovitatav annus 200 mg (ühe pen-süstli kogu sisu) üks kord nädalas.

Kui soovite muuta ravimi manustamise päeva

Manustage annus uuel päeval (isegi kui eelmise annuse manustamisest on möödas vähem kui nädal). Sellest päevast alates järgige uut iganädalast manustamisskeemi.

Benlysta süstimine

Arst või meditsiiniõde näitab teile või teie hooldajale, kuidas Benlysta't süstida. Esimese süsti tegemist Benlysta süstlist jälgib arst või meditsiiniõde. Pärast seda, kui teid on õpetatud süstlit kasutama, otsustab arst või meditsiiniõde, kas te võite ise ravimi süstida või seda võib teha teie hooldaja. Arst või meditsiiniõde ütleb teile ka seda, millistele nähtudele ja sümptomitele tuleb Benlysta kasutamise ajal tähelepanu pöörata, sest tekkida võivad tõsised allergilised reaktsioonid (vt „*Allergilised reaktsioonid*“ lõigus 4).

Te süstite Benlysta't naha alla kõhu- või reiepiirkonnas.

Benlysta subkutaanset süstelahust ei tohi süstida veeni (*intravenoosselt*).

Süstli kasutusjuhend on toodud käesoleva infolehe lõpus.

Kui te kasutate Benlysta't rohkem kui ette nähtud

Kui see juhtub, võtke otsekohe ühendust oma arsti või meditsiiniõdega, kes jälgib teid kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning vajadusel ravib neid sümptomeid. Võimalusel näidake neile ravimi pakendit või käesolevat infolehte.

Kui te unustate Benlysta't kasutada

Süstige unustatud annus niipea, kui see teile meelde tuleb. Seejärel järgige tavapärast üks kord nädalas manustamisskeemi või alustage uut iganädalast manustamisskeemi alates päevast, mil te süstite unustatud annuse.

Kui te ei märka, et olete unustanud annuse manustamata ja käes on juba järgmise annuse manustamise aeg, siis lihtsalt süstige järgmine annus nagu kavandatud.

Benlysta'ga ravi lõpetamine

Teie arst otsustab, kas on vaja lõpetada Benlysta kasutamine.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Benlysta kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui te märkate mõnda järgmistest raske nahareaktsiooni sümptomitest:

- punakad märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha mahakoorumine, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs). Nendest kõrvaltoimetest on teatatud teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Allergilised reaktsioonid – te vajate kohest arstiabi

Benlysta võib põhjustada süstimisega seotud reaktsiooni või allergilist (*ülitundlikkus*) reaktsiooni. Need on sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st), mis võivad mõnikord olla rasked (aeg-ajalt, kuni ühel inimesel 100st) ja isegi eluohtlikud. Rasked reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega Benlysta esimesel või teisel ravipäeval, kuid võivad avalduda ka mitmeid päevi hiljem.

Kui teil tekib mõni järgmistest allergilise või süstimisega seotud reaktsiooni sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:

- näo, huulte, suu või kõri turse;
- vilistav hingamine, hingamisraskus või õhupuudus;
- lööve;
- ümbritsevast nahapinnast kõrgemad sügelevad muhud ehk nõgestõbi.

Harva võivad hiljem tekkida ka kergemad reaktsioonid, tavaliselt 5...10 päeva pärast süsti.

Need hõlmavad selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, väsimus, lihasvalud, peavalu või näo turse.

Kui teil tekivad loetletud sümptomid, eriti kui samaaegselt esineb kaks või enam sümptomit:

rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Infektsioonid

Benlysta toimetel võivad teil suurema tõenäosusega tekkida infektsioonid, sealhulgas kuseteede ja hingamisteede infektsioonid. Neid esineb väga sageli ja need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja aeg-ajalt lõppeda surmaga.

Kui teil tekib mõni järgmistest infektsiooninähtudest:

- palavik ja/või külmavärinad;
- köha, hingamisraskused;
- kõhulahtisus, oksendamine;
- põletustunne urineerimisel, sage urineerimine;
- soe, punetav või valulik nahk või nahahaavandid,

teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde.

Depressioon ja suitsiid

Benlysta'ga ravi ajal on teatatud depressioonist, suitsiidimõtetest ja –katsetest. Depressioon võib tekkida kuni ühel inimesel 10st, suitsiidimõtted ja –katsed kuni ühel inimesel 100st. Kui tunnete masendust, teil esinevad enesevigastamise või muud murettekitavad mõtted või kui te olete depressioonis ja tunnete ennast halvemini või teil tekivad uued sümptomid:

→ võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.

Suurem ajuinfektsiooni tekkeoht

Immuunsüsteemi nõrgestavad ravimid nagu Benlysta võivad suurendada riski harvaesineva, kuid tõsise ja eluohtliku ajuinfektsiooni tekkeks, mille nimetus on *progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia* (PML).

PML-i sümptomid on:

- mälukaotus;
- mõtlemishäired;
- kõnehäired või kõndimisraskused;
- nägemise kaotus.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil esinevad mõned loetletud sümptomitest või sarnased probleemid, mis on püsinud mitu päeva.

Kui teil esinesid need sümptomid juba enne Benlysta'ga ravi alustamist:

Teavitage oma arsti otsekohe kõikidest nende sümptomite muutustest.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10st**:

- bakteriaalsed infektsioonid (vt „Infektsioonid“ eespool).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10st**:

- kõrge kehatemperatuur ehk palavik;
- süstekoha reaktsioonid, näiteks lööve, naha punetus, sügelus või turse Benlysta süstimise kohas;
- sügelev, ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve (nõgestõbi), nahalööve;
- madal valgete vereliblede arv (seda näitab vereanalüüs);
- nina-, neelu- või mao- ja soolepõletik;
- valu kätes või jalgades;
- migreen;
- iiveldus, kõhulahtisus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Benlysta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Üksikut Benlysta süstlit võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) maksimaalselt 12 tundi, kui see on kaitstud valguse eest. Pärast külmkapist väljavõtmist **tuleb süstel ära kasutada 12 tunni jooksul või minema visata**.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Benlysta sisaldab

Toimeaine on belimumab.

Üks 1 ml süstel sisaldab 200 mg belimumabi.

Teised koostisosad on arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433), naatriumkloriid, süstevesi. Lisateavet polüsorbaat 80 ja naatriumisalduse kohta vt lõik 2.

Kuidas Benlysta välja näeb ja pakendi sisu

Benlysta on saadaval 1 ml värvitu kuni kergelt kollaka lahusena ühekordselt kasutatavas nõelakorgiga süstlis.

Saadaval 1 või 4 süstlit sisaldavate pakenditena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Süstli üksikasjalik kasutusjuhend

Üks kord nädalas: ainult täiskasvanutele

Lugege neid lõike enne

Järgige allpool toodud juhiseid süstli õige kasutamise kohta. Juhiste mittejärgimine võib mõjutada süstli õiget tööd. Lisaks tuleb teile õpetatada,

Benlysta on ette nähtud **ainult naha alla** (*subkutaanseks*) **manustamiseks**.

Selle ravimi jälgitavuse parandamiseks peate teie ja teie tervishoiutöötaja kirja panema Benlysta partii numbri. See teave on soovitatav kirja panna selleks puhuks, kui teilt seda edaspidi küsitakse.

Säilitamine

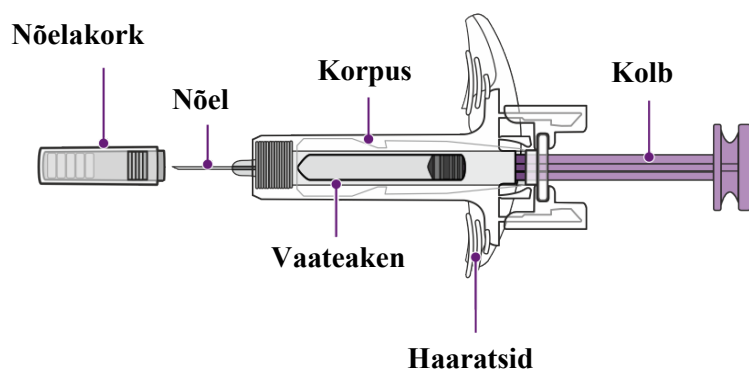
- Hoida külmkapis ja võtta külmkapist välja 30 minutit enne kasutamist.
- Hoida karbis, valguse eest kaitstult.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida eemal kuumusest ja päikesevalgusest.
- **Mitte** lasta külmuda. Kui pensüstel on külmunud, **ärge** kasutage seda isegi siis, kui see on sulanud.
- **Mitte** kasutada ja **ärge** pange külmkappi tagasi ravimit, mis on olnud toatemperatuuril üle 12 tunni.

Hoiatused

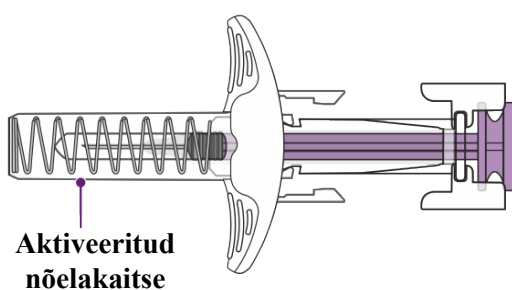
- Süstlit peab kasutada üks kord ja seejärel minema visata.
- **Ärge** jagage Benlysta süstlit teise inimesega.
- **Ärge** süstlit raputage.
- **Ärge** kasutage, kui süstel on kukkunud vastu kõva pinda.
- **Ärge** eemaldage nõelakorki varem kui vahetult enne süstimist.

Benlysta süstli osad

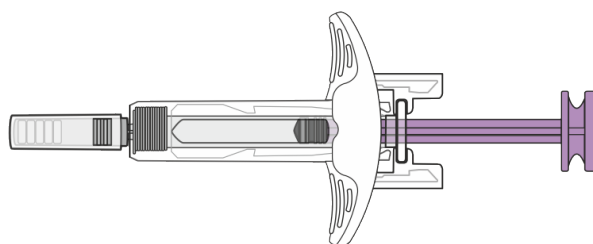
Enne kasutamist



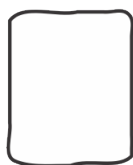
Pärast kasutamist — nõelakaitse on katnud nõela



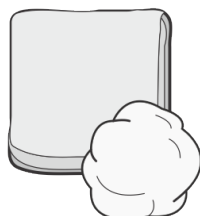
Süstimiseks vajalikud vahendid



Benlysta süstel



Alkoholipadjake
(ei kuulu pakendisse)



**Marlipadjake või
vatitampoon**
(ei kuulu pakendisse)

1. Koguge kokku ja kontrollige vajalikke vahendeid

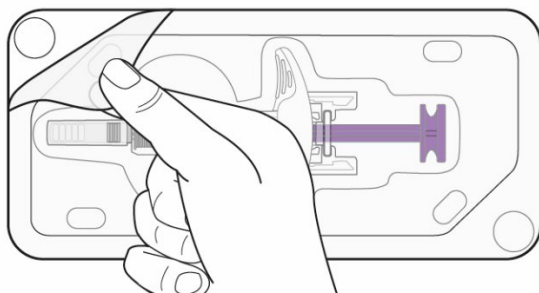
Koguge kokku vajalikud vahendid

- Võtke külmkapist välja üks hermeetiliselt suletud alus, mis sisaldab süstlit.
- Pange kõik ülejäänud süstlad külmkappi tagasi.
- Valige mugav, hästi valgustatud ja puhas pind ning asetage lähedusse järgmised vahendid:
 - Benlysta süstel
 - alkoholipadjake (*ei kuulu pakendisse*)
 - marlipadjake või vatitampoon (*ei kuulu pakendisse*)
 - konteiner tihedalt sulguva kaanega, kuhu viskate kasutatud süstli (*ei kuulu pakendisse*).
- Ärge tehke süsti, kui teil ei ole kõiki loetletud vahendeid.

Võtke süstal välja

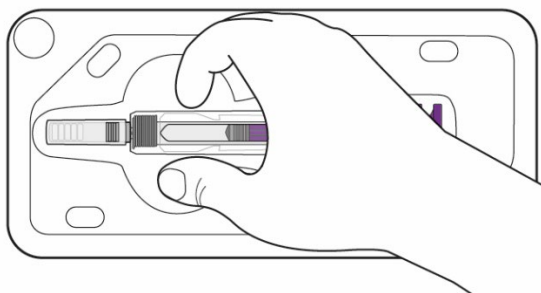
- Koorige kile aluse nurgast tagasi. (Joonis 1)

Joonis 1



- Hoides süstalt keskelt (kontrollakna lähedalt), võtke süstal ettevaatlikult aluselt välja. (Joonis 2)

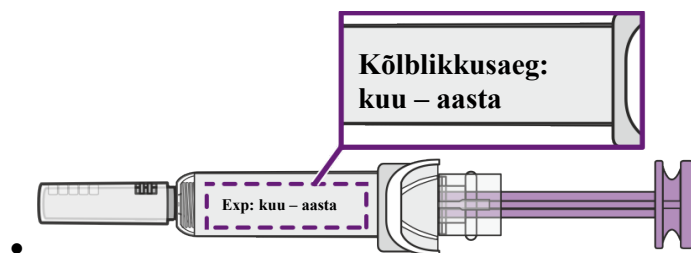
Joonis 2



Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega süstlil (*Joonis 3*).

Joonis 3



- Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

2. Valmistage ette ja kontrollige süstlit

Laske soojeneda toatemperatuurini

- Laske süstlil 30 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (*Joonis 4*). Külma Benlysta süstimine võib võtta kauem aega ja olla ebamugav.

Joonis 4

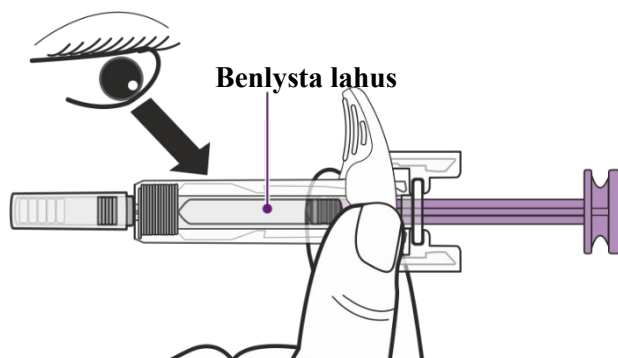


- Ärge soojendage süstlit ühelgi muul viisil. Näiteks ärge soojendage seda mikrolaineahjus, kuumas vees või otsese päikesevalguse käes.
- Ärge selles etapis nõelakorki eemaldage.

Benlysta lahuse kontrollimine

- Kontrollige vaateaknast, kas Benlysta lahus on värvitu kuni kergelt kollakat värvi (*Joonis 5*).
 - Ühe või enama õhumulli esinemine lahuses on normaalne.

Joonis 5



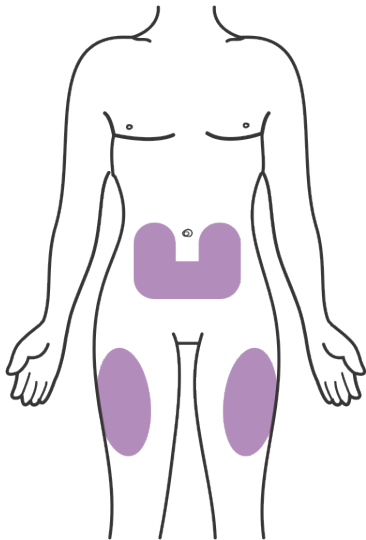
- **Ärge** kasutage, kui lahus on hägune, selle värvus on muutunud või lahuses leidub osakesi.

3. Valige ja puhastage süstekoht

Valige süstekoht

- Valige süstekoht (kõhu- või reiepiirkonnas), nagu on näidatud *Joonisel 6*.

Joonis 6

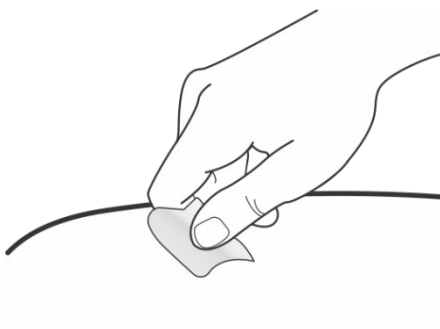


- Kui vajate annuse manustamiseks kahte süsti, siis jätke vähemalt 5 cm vahe, kui kasutate sama süstekohta.
- **Ärge** süstige iga kord täpselt samasse kohta. Selle eesmärk on vältida naha kõvastumist.
- **Ärge** süstige kohtadesse, kus nahk on hell, punetav, kõva või verevalumiga.
- **Ärge** süstige vähem kui 5 cm kaugusele nabast.

Puhastage süstekoht

- Peske käed.
- Puhastage süstekoht alkoholipadjakesega pühkides (*Joonis 7*). Laske nahal õhu käes kuivada.

Joonis 7



- **Ärge** puutuge seda piirkonda uuesti enne süsti tegemist.

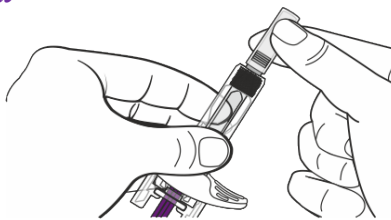
4. Ettevalmistus süstimiseks

Eemaldage nõela kate

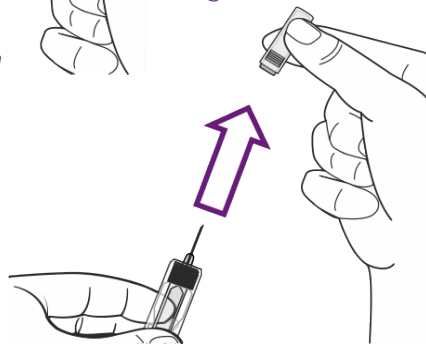
- Ärge eemaldage nõelakorki varem kui vahetult enne süstimist.
- Hoidke kinni süstli korpusest nii, et nõel on suunaga teist eemale (*Joonis 8a*).
- Eemaldage nõelakork otsesuunas tõmmates (*Joonis 8b*).

Joonis 8

a



b



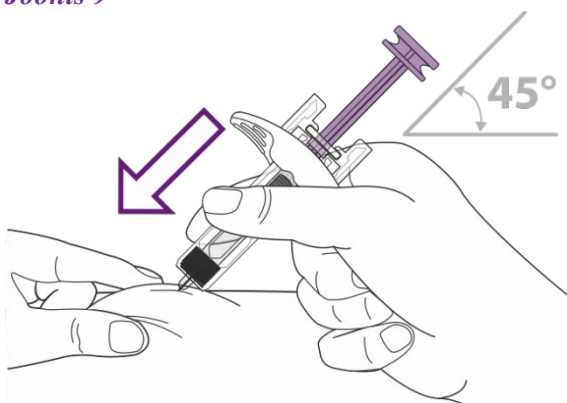
- Nõela otsas võite näha vedelikutilka. See on normaalne.
- Ärge laske nõelal ühegi pinna vastu puutuda.
- Ärge väljutage õhumulle süstlist.
- Ärge pange nõelakorki tagasi süstlile.

5. Benlysta süstimine ja kontrollimine

Nõela sisestamine

- Hoidke süstlit ühes käes.
- Vaba käega võtke süstkohas nahavolt sõrmede vahele (*Joonis 9*).
- Torgake nõel kiire liigutusega väikese (45°) nurga all üleni nahavolti.

Joonis 9

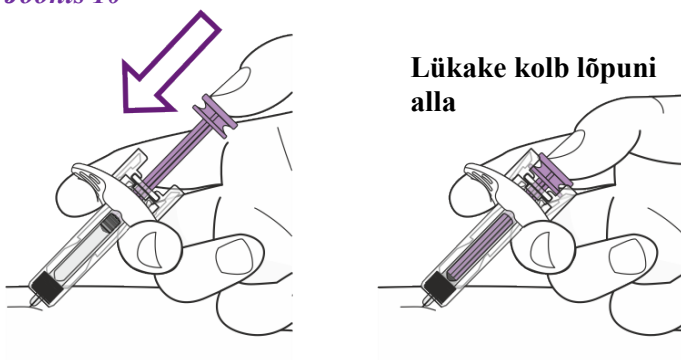


- Pärast nõela naha sisse torkamist vabastage nahavolt.

Süstimise lõpetamine

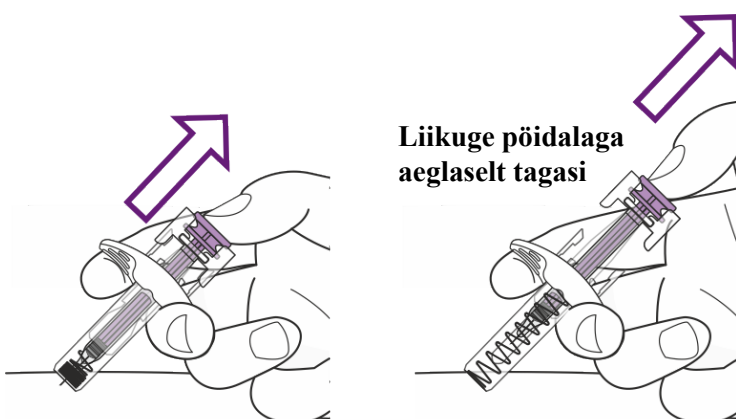
- Lükake kolb lõpuni alla, kuni kogu lahus on süstitud (*Joonis 10*).

Joonis 10



- Hoides süstlist kinni, liikuge pöidlaga aeglaselt tagasi, mis võimaldab kolvil üles tõusta (*Joonis 11*).
- Nõel tõuseb automaatselt üles nõelakaitsme sisse.

Joonis 11



Süstekoha kontrollimine

Süstekohas võib olla veidi verd.

- Vajadusel suruge vastu süstekohta vatitampoon või marlipadjake.
- **Ärge** süstekohta hõõruge.

6. Kasutatud süstla äraviskamine

Kasutatud süstli minema viskamine

- Visake kasutatud süstel ja nõelakork tihedalt sulguva kaanega konteinerisse.
- Küsige arstilt või apteekrilt, kuidas kasutatud süstel või kasutatud süstleid sisaldav konteiner õigesti minema visata.
- **Ärge** kasutatud süstlit korduvkasutage ega visake seda või kasutatud süstleid sisaldavat konteinerit olmejäätmete hulka.
-

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

belimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Benlysta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Benlysta manustamist
3. Kuidas Benlysta't kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Benlysta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Benlysta ja milleks seda kasutatakse

Infusiooni teel manustatav Benlysta on ravim, mida kasutatakse luupuse (süsteemne erütematoosne luupus, SLE) **raviks** täiskasvanutel ja lastel (alates 5 aasta vanusest), kelle haigus on tavaravile vaatamata siiski väga aktiivne. Benlysta't kasutatakse ka koos teiste ravimitega aktiivse luupusnefriidiga (luupusest põhjustatud neerupõletik) täiskasvanute (18-aastaste ja vanemate) raviks.

Luupus on haigus, mille puhul immuunsüsteem (immuunsüsteem võitleb infektsioonide vastu) ründab organismi enda rakke ja kudesid, põhjustades põletikku ja organkahjustust. Haigus võib haarata peaaegu iga elundi organismis ning arvatakse, et sellega on seotud teatud tüüpi valged verelibled, mida nimetatakse *B-rakkudeks*.

Benlysta sisaldab **belimumabi** (*monoklonaalne antikeha*). See vähendab B-rakkude arvu teie veres, blokeerides BlyS'iks nimetatud valgu toime. See valk aitab B-rakkudel kauem elada ning luupusega inimestel on selle tase kõrge.

Benlysta't manustatakse koos luupuse tavaraviga.

2. Mida on vaja teada enne Benlysta manustamist

Benlysta't ei tohi kasutada:

- kui olete belimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (*loetletud lõigus 6*) suhtes **allergiline**.

Kui see võib kehtida teie kohta, **küsi nõu oma arstilt**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Benlysta manustamist pidage nõu oma arstiga

- kui teil on praegu esinev või pikaajaline **infektsioon** või esineb sageli infektsioone (*vt lõik 4*).
- kui teil on **vaktsineerimine** plaanis või teid on viimase 30 päeva jooksul vaktsineeritud. Mõningaid vaktsiine ei tohi manustada vahetult enne Benlysta-ravi või ravi ajal.
- kui teie luupus **on haaranud närvisüsteemi**.
- kui olete **HIV-positiivne** või teil on **madal immuunglobuliinide tase**.
- kui te põete või olete põdenud **B- või C-hepatiiti**.
- kui teile on tehtud **elundisiirdamine** või **luuüdi** või **tüvirakkude siirdamine**.
- kui teil on olnud **vähk**.
- kui teil on Benlysta kasutamise järgselt kunagi tekkinud **raskekujuline nahalööve** või **naha mahakoorumine, villid ja/või suuhaavandid**.

Kui midagi eespool loetletust võib kehtida teie kohta, **rääkige sellest oma arstile**.

Depressioon ja suitsiid

Benlysta'ga ravi ajal on teatatud depressioonist, suitsiidimõtetest ja –katsetest, kaasa arvatud suitsiidist. Öelge oma arstile, kui teil on neid seisundeid esinenud. Kui teil tekivad mis tahes ajal uued või süvenevad sümptomid:

➔ **võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.**

Kui tunnete masendust või teil esinevad enesevigastamise või enesetapumõtted, rääkige sellest sugulase või lähedase sõbraga ning paluge neil lugeda käesolevat infolehte. Võite paluda, et nad ütleksid teile, kui on mures teie meeleolu või käitumise muutuste pärast.

Masked nahareaktsioonid

Benlysta raviga seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist.

➔ **Kui te märkate ükskõik milliseid lõigus 4 kirjeldatud sümptomeid, lõpetage Benlysta kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi.**

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid saavatel inimestel võib olla suurem risk infektsioonide, sealhulgas progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) nimetatud harvaesineva, kuid tõsise ajuinfektsiooni tekkeks.

Lugege teavet „Suurem ajuinfektsiooni tekkeoht“ käesoleva infolehe lõigus 4.

Selle ravimi jälgitavuse parandamiseks peab tervishoiutöötaja teie haiguslukku kirja panema Benlysta partii numbri. Te võite ka ise soovida selle teabe kirja panna puhuks, kui teilt seda edaspidi küsitakse.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks:

- alla 5 aasta vanustel lastel, kellel on SLE;
- lastel ja noorukitel (alla 18-aastastel), kellel on aktiivne luupusnefriit.

Muud ravimid ja Benlysta

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on arstile teatada sellest, kui te saate ravi immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega, sealhulgas ükskõik milline B-rakke mõjutav ravim (kasutatakse vähi või põletikuliste haiguste raviks).

Selliste ravimite kombineerimine Benlysta'ga võib nõrgestada teie immuunsüsteemi. Selle tagajärjel võib suureneda risk raske infektsiooni tekkeks.

Rasedus ja imetamine

Rasestumisvastane kaitse naistel, kes võiks rasestuda

- **Kasutage tõhusat rasestumisvastast meetodit** Benlysta-ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Rasedus

Benlysta't ei soovitata tavaliselt raseduse ajal kasutada.

- **Kui te olete rase**, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **rääkige sellest oma arstile**. Arst otsustab, kas teile võib Benlysta't manustada.
- **Kui te rasestute** Benlysta-ravi ajal, teavitage sellest oma arsti.

Imetamine

Kui te toidate last rinnaga, teavitage sellest oma arsti. On tõenäoline, et Benlysta võib erituda rinnapiima. Arst arutab teiega, kas peaksite rinnaga toitmise ajal lõpetama ravi Benlysta'ga või kas peaksite lõpetama rinnaga toitmise.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Benlysta võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Benlysta sisaldab polüsorbaat 80-d

Benlysta 120 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber: ravimiga viaal sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80-d.

Benlysta 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber: ravimiga viaal sisaldab 2,0 mg polüsorbaat 80-d.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Benlysta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab praktiliselt „naatriumivaba“. Enne Benlysta manustamist teile või teie lapsele segatakse see siiski naatriumi sisaldava lahusega. Rääkige oma arstiga, kui teie või teie laps peate madala soolasisaldusega dieeti.

3. Kuidas Benlysta't kasutatakse

Meditasiiniõde või arst manustab teile Benlysta't veeniinfusiooni teel (tilguti abil veeni) ühe tunni jooksul.

Täiskasvanud ja lapsed (alates 5 aasta vanusest)

Arst otsustab teie kehakaalu põhjal, milline on õige annus. Soovitatav annus on 10 mg kehakaalu iga kilogrammi (kg) kohta.

Benlysta't manustatakse tavaliselt esimesel ravipäeval, seejärel uuesti 14 ja 28 päeva hiljem. Pärast seda manustatakse Benlysta't tavaliselt üks kord iga 4 nädala järel.

Ravimite manustamine enne infusiooni

Arst võib otsustada, et manustab teile enne Benlysta infusiooni ravimeid, mis aitavad vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide teket. Nendeks võivad olla teatud tüüpi ravimid, mida nimetatakse antihistamiinikumideks (allergiavastased ravimid) ja kõrge palaviku teket vältivad ravimid. Teid jälgitakse hoolikalt ja reaktsioonide ilmnemisel neid ravitakse.

Benlysta'ga ravi lõpetamine

Teie arst otsustab, kas on vaja lõpetada Benlysta manustamine.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Benlysta kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui te märkate mõnda järgmistest raske nahareaktsiooni sümptomitest:

- punakad märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha mahakoorumine, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs). Nendest kõrvaltoimetest on teatatud teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Allergilised reaktsioonid – te vajate kohest arstiabi

Benlysta võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsiooni või allergilist (*ülitundlikkus*) reaktsiooni. Need on sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st), mis võivad mõnikord olla rasked (aeg-ajalt, kuni ühel inimesel 100st) ja isegi eluohtlikud. Rasked reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega Benlysta esimesel või teisel ravipäeval, kuid võivad avalduda ka mitmeid päevi hiljem.

Kui teil tekib mõni järgmistest allergilise või infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:

- näo, huulte, suu või kõri turse;
- vilistav hingamine, hingamisraskus või õhupuudus;
- lööve;
- ümbritsevast nahapinnast kõrgemad sügelevad muhud ehk nõgestõbi.

Harva võivad hiljem tekkida ka kergemad reaktsioonid, tavaliselt 5...10 päeva pärast infusiooni. Need hõlmavad selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, väsimus, lihasvalud, peavalu või näo turse.

Kui teil tekivad loetletud sümptomid, eriti kui samaaegselt esineb kaks või enam sümptomit, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Infektsioonid

Benlysta toimetel võivad teil suurema tõenäosusega tekkida infektsioonid, sealhulgas kuseteede ja hingamisteede infektsioonid; väiksematel lastel võib olla suurem risk nende tekkeks. Neid esineb väga sageli ja need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja aeg-ajalt lõppeda surmaga.

Kui teil tekib mõni järgmistest infektsiooninähtudest:

- palavik ja/või külmavärinad;
- köha, hingamisraskused;

- kõhulahtisus, oksendamine;
- põletustunne urineerimisel, sage urineerimine;
- soe, punetav või valulik nahk või nahahaavandid,

teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde.

Depressioon ja suitsiid

Benlysta'ga ravi ajal on teatatud depressioonist, suitsiidimõtetest ja –katsetest. Depressioon võib tekkida kuni ühel inimesel 10st, suitsiidimõtted ja –katsed kuni ühel inimesel 100st. Kui tunnete masendust, teil esinevad enesevigastamise või muud murettekitavad mõtted või kui te olete depressioonis ja tunnete ennast halvemini või teil tekivad uued sümptomid:

→ võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.

Suurem ajuinfektsiooni tekkeoht

Immuunsüsteemi nõrgestavad ravimid nagu Benlysta võivad suurendada riski harvaesineva, kuid tõsise ja eluohtliku ajuinfektsiooni tekkeks, mille nimetus on *progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia* (PML).

PML-i sümptomid on:

- mälukaotus;
- mõtlemishäired;
- kõnehäired või kõndimisraskused;
- nägemise kaotus.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil esinevad mõned loetletud sümptomitest või sarnased probleemid, mis on püsinud mitu päeva.

Kui teil esinesid need sümptomid juba enne Benlysta'ga ravi alustamist:

Teavitage oma arsti otsekohe kõikidest nende sümptomite muutustest.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10st**:

- bakteriaalsed infektsioonid (vt „Infektsioonid“ eespool).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10st**:

- kõrge kehatemperatuur ehk palavik;
- sügelev, ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve (nõgestõbi), nahalööve;
- madal valgete vereliblede arv (seda näitab vereanalüüs);
- nina-, neelu- või mao- ja soolepõletik;
- valu kätes või jalgades;
- migreen;
- iiveldus, kõhulahtisus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Benlysta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Benlysta sisaldab

- Toimeaine on belimumab.
Iga 5 ml viaal sisaldab 120 mg belimumabi.
Iga 20 ml viaal sisaldab 400 mg belimumabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahus 80 mg belimumabi ml kohta.
- Abiained on sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), sahharoos ja polüsorbaat 80 (E 433). Lisateavet polüsorbaat 80 ja naatriumisisalduse kohta vt lõik 2.

Kuidas Benlysta välja näeb ja pakendi sisu

Benlysta on valge kuni tuhmvalge pulber infusioonilahuse valmistamiseks klaasviaalis, millel on silikoonitud kummikork ja äratõmmatav alumiiniumkate.

Igas pakendis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading 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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend – lahustamine, lahjendamine ja manustamine

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

1) Kuidas Benlysta't lahustada

Lahustamine ja lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.

Lasta viaalil 10...15 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).

Lahustamise ja lahjendamise eesmärgil on viaali korgi läbistamiseks soovitatav kasutada 21...25G nõela.

HOIATUS: 5 ml ja 20 ml viaalide sisu lahustamiseks kasutatakse erinevas koguses lahustit, vt allpool:

120 mg viaal

Benlysta 120 mg ühekordselt kasutatava viaali sisu lahustatakse 1,5 ml süsteveega, et saada belimumabi lõplikuks kontsentratsiooniks 80 mg/ml.

400 mg viaal

Benlysta 400 mg ühekordselt kasutatava viaali sisu lahustatakse 4,8 ml süsteveega, et saada belimumabi lõplikuks kontsentratsiooniks 80 mg/ml.

Benlysta kogus	Viaali suurus	Lahusti kogus	Lõplik kontsentratsioon
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Süstevee juga tuleb suunata viaali seina poole, et viia miinimumini vahu teke. Pöörata viaali ettevaatlikult 60 sekundi jooksul. Lahustamise ajal lasta viaalil seista toatemperatuuril (15 °C...25 °C), pöörates seda ettevaatlikult 60 sekundi jooksul iga 5 minuti järel, kuni pulber on lahustunud. Mitte loksutada. Lahustumine on tavaliselt lõppenud 10...15 minutit pärast vee lisamist, kuid võib kesta kuni 30 minutit. Kaitsta saadud lahust päikesevalguse eest.

Kui Benlysta lahustamiseks kasutatakse mehaanilist lahustamisseadet, ei tohi ületada 500 pööret minutis ning viaal ei tohi pöörelda kauem kui 30 minutit.

2) Enne Benlysta lahjendamist

Kui lahustumine on lõppenud, peab lahus olema opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatukollane ning osakestevaba. Väikesed õhumullid on siiski lubatud.

120 mg viaal

Pärast lahustamist saab igast 5 ml viaalist 1,5 ml lahust (vastab 120 mg belimumabile).

400 mg viaal

Pärast lahustamist saab igast 20 ml viaalist 5 ml lahust (vastab 400 mg belimumabile).

3) Kuidas infusioonilahust lahjendada

Lahustatud ravim lahjendatakse 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahusega. Patsientide puhul, kelle kehakaal on ≤ 40 kg, võib kaaluda neid lahusteid sisaldavate 100 ml infusioonikottide kasutamist eeldusel, et belimumabi kontsentratsioon infusioonikotis ei ületa 4 mg/ml.

5% intravenoossed glükoosilahused ei sobi kokku Benlysta'ga ja neid ei tohi kasutada.

Eemaldada 250 ml (või 100 ml) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahuse infusioonikotist või –pudelist lahust mahus, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule manustamiskõlblikuks muudetud Benlysta lahuse mahule ja visata see minema. Seejärel lisada vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud Benlysta lahust infusioonikotti või –pudelisse. Lahuse segamiseks pöörata kotti või pudelit ettevaatlikult. Viaalidesse allesjäänud lahus tuleb minema visata.

Enne manustamist kontrollida Benlysta lahust visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuste suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse täheldamisel tuleb lahus minema visata.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kui seda ei manustata kohe, peab kaitsma otsese päikesevalguse eest ja hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) või Ringer-laktaadi infusioonilahusega lahjendatud lahust võib hoida temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril (15 °C...25 °C).

Aeg Benlysta lahustamisest kuni infusiooni lõpuni ei tohi kokku ületada 8 tundi.

4) Kuidas lahjendatud lahust manustada

Benlysta infundeeritakse ühe tunni jooksul.

Benlysta't ei tohi manustada sama veenitee kaudu üheaegselt teiste ravimitega. Ei ole täheldatud sobimatust Benlysta ja polüvinüülkloriidist või polüolefiinist kottide vahel.
