

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 200 mg belimumabia.

Belimumabi on humaanin monoklonaalinen IgG1 λ -vasta-aine, joka valmistetaan nisäkässolulinjassa (NS0) käyttäen rekombinantti-DNA-teknologiaa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty kynä sisältää 0,1 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (injektio).

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä liuos, jonka pH on 6 ja osmolaliteetti 270–320 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Benlysta on tarkoitettu lisälääkkeeksi vähintään 5-vuotiaille potilaille, joilla on hyvin aktiivinen autovasta-ainepositiivinen systeeminen lupus erytematosus (SLE) (esim. positiivinen anti-dsDNA ja alhainen komplementti) huolimatta tavanomaisesta hoidosta (ks. kohta 5.1).

Benlysta on tarkoitettu aktiivisen SLE-nefritin hoitoon aikuispotilaille, yhdessä immunosuppressiivisten tukihoidojen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

SLE:n diagnoosiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin pitää aloittaa ja valvoa Benlysta-hoito. Suositellaan, että ensimmäinen ihon alle annettava Benlysta-injektio annetaan terveydenhuollon - ammattilaisen valvonnassa olosuhteissa, joissa on riittävät valmiudet yliherkkyyssreaktioiden hoitoon tarvittaessa. Terveysthuollon ammattilaisen on tarjottava asianmukaista opastusta ihonalaisessa pistotekniikassa ja kerrottava yliherkkyyssreaktioiden oireista ja löydöksistä (ks. kohta 4.4). Potilas voi injisoida lääkkeen itse, tai potilaasta huolehtiva henkilö voi antaa Benlystan, kun terveydenhuollon ammattilainen on todennut sen asianmukaiseksi.

Alle 10-vuotiaille potilaille Benlysta-valmisteen esitäytetyllä kynällä saa antaa terveydenhuollon ammattilainen tai lääkkeen antoon koulutettu huoltaja.

Annostus

SLE

Potilaan tilaa tulee arvioida jatkuvasti. Benlysta-hoidon lopettamista on harkittava, jos taudin hallinnassa ei ole tapahtunut paranemista kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

Aikuiset

Suosittelun annos on 200 mg kerran viikossa ihon alle. Annostelu ei perustu painoon (ks. kohta 5.2).

Lapset ja nuoret (5 – < 18-vuotiaat)

Suosittelun ihon alle annettava annos perustuu painoon (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Paino	Suosittelun annos
≥ 50 kg	200 mg kerran viikossa
30 – < 50 kg	200 mg 10 vuorokauden välein
15 – < 30 kg	200 mg 2 viikon välein

SLE-nefriitti

Aikuiset

Potilailla, jotka aloittavat aktiivisen SLE-nefriitin hoidon Benlystalla, suositellun annostus on 400 mg annos (kaksi 200 mg injektiota) kerran viikossa 4 annoksen ajan ja sen jälkeen 200 mg kerran viikossa. Potilaille, jotka jatkavat aktiivisen SLE-nefriitin hoitoa Benlystalla, suositellun annostus on 200 mg kerran viikossa. Benlysta on käytettävä yhdessä kortikosteroidien ja mykofenolaatin tai syklofosfamidin kanssa induktioon tai mykofenolaatin tai atsatiopriinin kanssa ylläpitohoitoon. Potilaan tilaa tulee arvioida jatkuvasti.

Väliin jääneet annokset

Jos annos jää väliin, on suositeltavaa antaa se mahdollisimman pian. Sen jälkeen potilas voi jatkaa annoksen ottamista tavanomaisena lääkkeenottopäivänä tai aloittaa uuden aikataulun siitä päivästä, jolloin hän sai väliin jääneen annoksen.

Suunnitellun lääkkeenottopäivän muuttaminen

Jos potilas haluaa muuttaa suunniteltua lääkkeenottopäivää, uusi annos voidaan ottaa haluttuna viikonpäivänä. Sen jälkeen potilas voi jatkaa uutta aikatauluaan kyseisestä päivästä, vaikka annosväli olisi tilapäisesti tavanomaista lyhyempi.

Siirtyminen laskimoon annettavasta hoidosta ihonalaiseen antoon

SLE

Jos SLE-potilas siirtyy laskimoon annettavasta Benlysta-hoidosta ihonalaiseen antoon, ensimmäinen ihonalainen injektio on annettava 1–4 viikkoa viimeisen laskimoannoksen jälkeen (ks. kohta 5.2).

SLE-nefriitti

Jos SLE-nefriittipotilas siirtyy laskimoon annettavasta Benlysta-hoidosta ihonalaiseen antoon, ensimmäinen ihonalainen injektio (200 mg annos) on suositeltavaa antaa 1–2 viikkoa viimeisen laskimoannoksen jälkeen. Siirtyminen voidaan toteuttaa milloin tahansa sen jälkeen, kun potilas on saanut ensimmäiset 2 laskimoannosta (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tutkimustietoa Benlystan käytöstä ≥ 65 -vuotiailla potilailla on rajallisesti (ks. kohta 5.1). Benlystaa on käytettävä varoen iäkkäillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Belimumabia on tutkittu vain pienellä määrällä munuaisten vajaatoimintaa sairastavia SLE-potilaita. Olemassa olevan tiedon perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoa ei ole vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta tällä lääkkellä, joten varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Benlystaa ei ole tutkittu erikseen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminta potilailla annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

SLE

Ihon alle annettavan Benlystan turvallisuutta ja tehoa alle 5 vuoden ikäisten tai alle 15 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

SLE-nefriitti

Ihon alle annettavan Benlystan turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Esitötettyä kynää saa käyttää vain ihonalaiseen injektioon. Suositellut injeksiokohdat ovat vatsa ja reisi. Kun potilas pistää samalle alueelle, häntä on neuvottava käyttämään eri injeksiokohtaa joka pistoskerralla; lääkettä ei saa injisoida alueelle, jossa iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut. Kun 400 mg annos annetaan samaan kohtaan, injektiot (2 erillistä 200 mg injektiota) on suositeltavaa antaa vähintään 5 cm (noin 2 tuuman) päähän toisistaan.

Pakkauselosteen lopussa on kattavat ohjeet Benlystan antamisesta ihon alle esitötetyllä kynällä (ks. Vaiheittaiset käyttöohjeet).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Benlystaa ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä eikä sitä suositella käytettäväksi potilaille, joilla on:

- vaikea aktiivinen keskushermostolupus
- HIV
- hepatiitti B tai C, joko nyt tai aikaisemmin sairastettu
- hypogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) tai IgA-puutos (IgA < 10 mg/dl)
- aikaisemmin tehty suuri elinsiirto tai hematopoeettinen kantasolu-/luuydinsiirto tai munuaissiirto

Samanaikainen käyttö B-soluihin kohdistetun hoidon kanssa

Saatavilla oleva tieto ei tue Benlystan käyttöä yhdistelmänä rituksimabin kanssa SLE-potilailla (ks. kohta 5.1). On noudatettava varovaisuutta, jos Benlystaa annetaan samanaikaisesti muiden B-soluihin kohdistettujen hoitojen kanssa.

Yliherkkyys

Benlystan anto ihon alle tai laskimoon voi johtaa yliherkkyysreaktioihin, jotka voivat olla vaikeita ja johtaa kuolemaan. Vaikean reaktion sattuessa Benlystan antaminen on keskeytettävä ja annettava asianmukaista lääkehoitoa (ks. kohta 4.2). Yliherkkyysreaktion riski on suurin kahden ensimmäisen annoksen yhteydessä; riski on kuitenkin huomioitava jokaisen antokerran yhteydessä. Potilaat, joilla on ollut aikaisemmin useita lääkeallergioita tai merkittäviä yliherkkyksiä, voivat olla muita alttiimpia saamaan tämän reaktion. Oireiden asianmukaisen ensihoidon jälkeen on myös havaittu kliinisesti merkittävien reaktioiden uusiutumista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia lääkkeenantopäivänä ja useina sitä seuraavina päivinä. Heille on kerrottava yliherkkyysreaktioon viittaavat merkit ja oireet ja siitä, että oireet voivat uusiutua. Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos he kokevat näitä oireita. Pakkausseloste on annettava potilaalle. Viivästyneitä, ei-akuutteja yliherkkyysreaktioita on havaittu, ja oireina oli esim. ihottuma, pahoinvointi, väsymys, lihaskipu, päänsärky ja kasvojen turvotus.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin laskimoon, vakavia infuusio- ja yliherkkyysreaktioita olivat mm. anafylaktinen reaktio, bradykardia, hypotensio, angioedeema ja dyspnea. Ks. Benlysta kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteyhteenveto (kohta 4.4).

Infektiot

Belimumabin vaikutusmekanismi saattaa suurentaa infektioiden, myös opportunisti-infektioiden, kehittymisen riskiä SLE:tä sairastavilla aikuisilla ja lapsilla, ja nuoremmilla lapsilla riski voi olla suurentunut. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli vastaava Benlysta- ja lumelääkeryhmissä; kuolemaan johtaneita infektoita (kuten pneumonia ja sepsis) esiintyi kuitenkin useammin Benlystaa kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Pneumokokkrokotusta tulisi harkita ennen Benlysta-hoidon aloittamista. Benlystaa ei saa aloittaa potilailla, joilla on aktiivisia vakavia infektoita (mukaan lukien vakavat krooniset infektiot). Lääkäreiden on noudatettava varovaisuutta ja arvioitava huolellisesti ovatko hyödyt riskejä suuremmat harkitessaan Benlystan käyttöä potilailla, joilla on aikaisemmin ollut toistuvia infektoita. Lääkäreiden on kehoitettava potilaita olemaan yhteydessä terveydenhuollonyksikköön, jos heille kehittyy infektion oireita. Potilaita, jotka saavat infektion Benlysta-hoidon aikana on seurattava tarkoin. Lisäksi on harkittava tarkoin immunosuppressiivisen hoidon, mukaan lukien Benlystan, keskeyttämistä, kunnes

infektio on parantunut. Benlystan käyttöön liittyvistä riskeistä potilailla, joilla on aktiivinen tai latentti tuberkuloosi, ei ole tietoa.

Masennus ja itsetuhoisuus

Laskimonsisäistä ja ihonalaista annostelua käyttäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa psyykkisiä häiriöitä (masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä, mukaan lukien itsemurhat) ilmoitettiin useammin Benlysta-valmistetta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Ennen Benlysta-hoidon aloittamista, lääkärin tulisi arvioida masennuksen ja itsemurhan riski ottaen huomioon potilaan anamneesi ja psyykkinen nykytila, ja potilaiden seurantaa tulisi jatkaa hoidon aikana. Lääkärin on kehotettava potilaita (ja tarvittaessa heitä hoitavia henkilöitä) ottamaan yhteyttä hoitavaan terveydenhuollon ammattilaiseen, jos potilaalla ilmenee uusia psyykkisiä oireita tai aiemmat oireet pahenevat. Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla esiintyy tällaisia oireita.

Vaikeat ihon häirtävaikutukset

Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Potilaille on kerrottava SJS:n ja TEN:n merkeistä ja oireista, ja heitä tulee seurata tarkasti ihoreaktioiden varalta. Benlysta-hoito on lopetettava välittömästi ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa, jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu. Benlysta-hoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen, jos potilaalle on kehittynyt Benlystan käytön yhteydessä SJS tai TEN.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu potilailla, jotka saavat Benlysta-hoitoa SLE-tautiin. Lääkäreiden on oltava tietoisia erityisesti niistä PML:aan viittaavista oireista, joita potilaat eivät välttämättä huomaa (kuten kognitiiviset, neurologiset tai psykiatriset oireet tai löydökset). Potilaita on tarkkailtava tällaisten uusien tai pahenevien oireiden tai löydösten varalta ja jos näitä ilmenee, potilaan lähettämistä neurologille tai sopivia toimenpiteitä PML:n diagnosoimiseksi on harkittava, kuten kliinisesti indikoitu. Jos PML:aa epäillään, immunosuppressiivinen hoito, mukaan lukien Benlysta, on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML on vahvistettu, immunosuppressiivinen hoito, mukaan lukien Benlysta, on lopetettava.

Immunisaatio

Eläviä rokotteita ei pidä antaa 30 vuorokauden aikana ennen Benlysta-hoidon aloittamista eikä Benlysta-hoidon aikana, koska kliinistä turvallisuutta ei ole vahvistettu. Ei ole tietoa välillisestä infektion tarttumisesta elävää rokotetta saaneesta henkilöstä Benlysta-hoitoa saavalle potilaalle.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi belimumabi voi häiritä immunisaatiovasteita. Pienessä tutkimuksessa arvioitiin immuunivastetta 23-valenttiselle pneumokokkrokotteelle. Tutkimuksessa immuunivaste eri serotyypeille oli kuitenkin rokotuksen antohetkellä samankaltainen Benlysta-valmistetta saaneilla SLE-potilailla ja SLE-potilailla, jotka saivat tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa. Ei ole riittävästi tietoa, jotta voidaan tehdä muita rokotteita koskevia johtopäätöksiä.

Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että Benlysta ei vaikuta merkittävästi kykyyn säilyttää ennen Benlysta-hoitoa saatujen immunisaatioiden suojaava immuunivaste. Alatutkimuksessa pienellä joukolla potilaita, jotka olivat aikaisemmin saaneet joko tetanus-, pneumokokki- tai influenssarokotuksen, titterit olivat suojaavalla tasolla Benlysta-hoidon jälkeenkin.

Pahanlaatuiset taudit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Immuunivastetta muuntavat lääkevalmisteet, myös Benlysta, voivat suurentaa pahanlaatuisten tautien riskiä. Varovaisuutta suositellaan, kun harkitaan Benlysta-hoitoa potilaille, joilla on ollut pahanlaatuisia sairauksia, tai hoidon jatkamista potilailla, joille kehittyy pahanlaatuinen tauti. Potilaita, joilla on ollut pahanlaatuinen kasvain viimeisten viiden vuoden aikana, ei ole tutkittu. Poikkeuksena

potilaat, joilla on ihon tyvisolu- tai levyepiteelisolusyöpä tai kohdunkaulansyöpä, joka on saatu joko kokonaan poistettua tai muuten hoidettua asianmukaisesti.

Polysorbaatti 80 -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaatti 80:tä (ks. kohta 2). Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Joidenkin CYP450-entsyymien muodostuminen on estynyt tiettyjen sytokiinien määrän lisääntymisen takia kroonisen tulehduksen aikana. Ei tiedetä, voisiko belimumabi olla epäsuora sytokiinimodulaattori. Riskiä belimumabin aiheuttamalle epäsuoralle CYP-aktiivisuuden vähentymiselle ei voida sulkea pois. Terapeuttista seurantaa on harkittava, kun belimumabi-lääkitys aloitetaan tai lopetetaan potilailla, joita on hoidettu CYP-substraateilla, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jolloin annos on yksilöllisesti säädetty (esim. varfariini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Benlysta-hoidon aikana ja vähintään neljän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Benlystan käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Lukuun ottamatta odotettua farmakologista vaikutusta, ts. B-solujen määrän alenemista, apinoilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Benlysta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty ole suurempi kuin mahdollinen sikiölle koituva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Benlysta ihmisillä äidinmaitoon tai imeytyykö se systeemisesti suun kautta otettuna. Belimumabia kuitenkin havaittiin naarasapinoiden maidosta, kun ne olivat saaneet belimumabia 150 mg/painokg kahden viikon välein.

Koska äidin vasta-aineet (IgG) erittyvät äidinmaitoon, suositellaan, että päätetään, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Benlysta-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Belimumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Vaikutusta koiraiden ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole tutkittu järjestelmällisesti eläimillä tehtävissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Belimumabin farmakologian perusteella valmisteeseen ei oleteta heikentävän näitä kykyjä. Potilaan kliininen tila ja Benlystan

haittavaikutusprofiili on suositeltavaa pitää mielessä harkittaessa potilaan kykyä suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Belimumabin turvallisuutta SLE-potilailla on arvioitu kolmessa ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joissa valmistetta annettiin laskimoon, yhdessä myöhemmässä alueellisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon, yhdessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin ihon alle, ja kahdessa markkinoilletulon jälkeen toteutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon. Turvallisuutta aktiivista SLE-nefriittiä sairastavilla potilailla on arvioitu yhdessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon.

Seuraavassa taulukossa esitetyt tiedot kuvaavat altistusta 674 SLE-potilaalla kolmessa, ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ja 470 potilaalla myöhemmin tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa Benlystaa annettiin laskimoon (10 mg/painokg 1 tunnin ajan päivinä 0, 14, 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein 52 viikkoon asti) ja 556 SLE-potilaan altistusta ihon alle annetulle Benlystalle (200 mg kerran viikossa enimmillään 52 viikon ajan). Kuvatut turvallisuustiedot sisältävät joidenkin SLE-potilaiden osalta tietoa 52 viikon jälkeiseltäkin ajalta. Tiedot kuvaavat lisäaltistusta 224 potilaalla, joilla oli aktiivinen SLE-nefriitti ja jotka saivat Benlystaa laskimoon (10 mg/painokg enimmillään 104 viikon ajan). Tiedot markkinoille tulon jälkeen saaduista raporteista on otettu mukaan.

Suurin osa potilaista sai samanaikaisesti myös yhtä tai useampaa seuraavista SLE-hoidoista: kortikosteroidit, immuunivasteen muuntajat, malarialääkkeet, ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet.

Haittavaikutuksia raportoitiin 84 %:lla Benlystaa saaneista potilaista ja 87 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli (≥ 5 %:lla Benlystaa ja tavanomaista hoitoa saaneista SLE-potilaista ja ≥ 1 % useammin kuin plaseboa saaneilla potilailla) nasofaryngiitti. 7 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutusten vuoksi Benlysta-ryhmässä ja 8 % plaseboa saaneiden ryhmässä.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (> 5 % potilaista, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti, ja jotka saivat Benlystaa + tavanomaista hoitoa) olivat ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio ja vyöruusu. Haittavaikutusten vuoksi hoidon lopetti 12,9 % potilaista Benlysta-ryhmässä ja 12,9 % plaseboryhmässä.

Vaikeat ihon haittavaikutukset: Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luokitellaan alla MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokka on ilmoitettu sen mukaan, kummalla lääke muodolla se on suurempi.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot ¹	Hyvin yleinen	Bakteeri-infektiot, esim. keuhkoputkitulehdus, virtsatieinfektio
	Yleinen	Virusgastroenteriitti, faryngiitti, nasofaryngiitti, virusperäinen ylähengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Yleinen	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyyssreaktiot ²
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
	Harvinainen	Viivästyneet, ei-akuutit yliherkkyyssreaktiot
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Itsemurhakäyttäytyminen, itsemurha-ajatukset
Hermosto	Yleinen	Migreeni
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot ³ , nokkosihottuma, ihottuma
	Melko harvinainen	Angioedeema
	tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot ² , kuume

¹ Katso lisätietoja kohdista 'Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus' ja 4.4 'Infektiot'.

² 'Yliherkkyyssreaktiot' kattaa joukon termejä, mm. anafylaksian, ja se voi ilmetä monina erilaisina oireina mukaan lukien hypotensio, angioedeema, urtikaria tai muut ihottumat, pruritus ja dyspnea.

'Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot' kattaa joukon termejä ja voi ilmetä monina erilaisina oireina, kuten bradykardiana, myalgiana, päänsärkynä, ihottumana, urtikariana, kuumeena, hypotensiona, hypertensiona, huimauksena ja artralgiانا. Koska merkit ja oireet ovat samanlaisia, ei ole aina mahdollista erottaa toisistaan yliherkkyyssreaktioita ja infuusion tai injektion antoon liittyviä systeemisiä reaktioita.

³ Koskee vain ihon alle annettavaa lääkeainetta.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot on yhdistetty kolmesta ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin laskimoon annettavaa valmistetta (ainoastaan laskimoon annettu annos

10 mg/painokg), sekä tutkimuksesta, jossa käytettiin ihon alle annettavaa valmistetta. 'Infektioiden' ja 'Psyykkisten häiriöiden' kohdalla esitetään tietoja myös markkinoilletulon jälkeen toteutetusta tutkimuksesta.

Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot ja yliherkkyyssreaktiot: Infuusioon tai injektioon liittyviä systeemisiä reaktioita ja yliherkkyyttä havaittiin yleensä antopäivänä, mutta akuutteja yliherkkyyssreaktioita voi ilmaantua myös useiden lääkkeenantoa seuraavien päivien aikana. Potilaat, joilla on ollut aikaisemmin useita lääkeallergioita tai merkittäviä yliherkkyyssreaktioita, voivat olla muita alttiimpia saamaan tämän reaktion.

Kun valmistetta annettiin laskimoon, infuusioreaktioiden ja yliherkkyyssreaktioiden ilmaantuvuus 3 vrk kuluessa infuusion jälkeen oli Benlysta-ryhmässä 12 % ja plaseboryhmässä 10 %. Benlystaa saaneista 1,2 % ja plaseboa saaneista 0,3 % joutui lopettamaan hoidon lopullisesti.

Kun valmistetta annettiin ihon alle, injektioireaktioiden ja yliherkkyyssreaktioiden ilmaantuvuus 3 vrk kuluessa lääkkeenannon jälkeen oli Benlysta-ryhmässä 7 % ja plaseboryhmässä 9 %. Ihon alle annettuun Benlystaan liittyneitä, kliinisesti merkittäviä yliherkkyyssreaktioita, jotka vaativat hoidon lopullista lopettamista, ilmoitettiin Benlysta-ryhmässä 0,2 %:lla potilaista. Plaseboa saaneilla potilailla niitä ei esiintynyt lainkaan.

Infektiot: Infektioiden kokonaisilmaantuvuus rekisteröintiä edeltävissä SLE-tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin laskimoon tai ihon alle, oli sekä Benlysta- että plaseboryhmässä 63 %. Infektioita, joita oli vähintään 3 %:lla Benlysta-potilaista ja vähintään 1 % useammin kuin plaseboa saaneilla potilailla, olivat virusperäiset ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkitulehdus ja bakteeriperäiset virtsatieinfektiot. Vakavia infektioita ilmeni 5 %:lla potilaista sekä Benlysta- että plaseboryhmässä; näistä vakavia opportunisti-infektioita oli Benlysta-ryhmässä 0,4 % ja plaseboryhmässä 0 %. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita infektioita oli 0,7 %:lla Benlysta-potilaista ja 1,5 %:lla plasebopotilaista. Jotkut infektiot olivat vaikeita tai kuolemaan johtaneita.

Tietoja pediatriisilla SLE-potilailla havaituista infektioista löydät alla olevasta kohdasta "Pediatriiset potilaat".

SLE-nefriittitutkimuksessa potilaat saivat ennestään tavanomaista hoitoa (ks. kohta 5.1). Infektioiden yleinen ilmaantuvuus oli 82 % Benlystaa saaneilla potilailla ja 76 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Vakavia infektioita esiintyi 13,8 %:lla Benlystaa saaneista potilaista ja 17,0 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita esiintyi 0,9 %:lla Benlystaa saaneista (2/224) ja 0,9 %:lla plaseboa saaneista (2/224) potilaista.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 52 viikkoa kestäneessä, markkinoilletulon jälkeisessä SLE-turvallisuustutkimuksessa (BEL115467) arvioitiin kuolleisuutta ja tiettyjä haittavaikutuksia aikuisilla. Vakavia infektioita esiintyi 3,7 %:lla potilaista, jotka saivat Benlystaa (10 mg/painokg laskimoon) verrattuna 4,1 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita (kuten pneumonia ja sepsis) kuitenkin esiintyi 0,45 %:lla (9/2002) Benlystalla hoidetuista potilaista verrattuna 0,15 %:iin (3/2001) lumelääkettä saaneista potilaista, kun taas kokonaiskuolleisuus-ilmaantuvuus oli 0,50 % (10/2002) verrattuna 0,40 %:iin (8/2001). Suurin osa kuolemaan johtaneista infektioista ilmeni Benlysta-hoidon ensimmäisten 20 viikon aikana.

Psyykkiset häiriöt: Ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuissa kliinisissä SLE-tutkimuksissa, joissa Benlysta-valmistetta annettiin laskimoon, vakavia psykiatrisia tapahtumia ilmoitettiin 1,2 %:lla (8/674) 10 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,4 %:lla (3/675) plaseboa saaneista potilaista. Vakavaa masennusta ilmoitettiin 0,6 %:lla (4/674) 10 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,3 %:lla (2/675) plaseboa saaneista potilaista. Benlysta-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin kaksi itsemurhaa (joista yksi 1 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneella potilaalla).

Markkinoilletulon jälkeisessä SLE-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia psykiatrisia tapahtumia 1,0 %:lla (20/2002) Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,3 %:lla (6/2001) plaseboa saaneista potilaista. Vakavaa masennusta ilmoitettiin 0,3 %:lla (7/2002) Benlysta-valmistetta saaneista ja < 0,1 %:lla

(1/2001) plaseboa saaneista potilaista. Vakavien itsemurha-ajatusten, vakavan itsemurhakäyttytymisen ja ei-itsemurhahakuisen itsensä vahingoittamisen kokonaisilmaantuvuus oli 0,7 % (15/2002) Benlysta-valmistetta saaneilla ja 0,2 % (5/2001) plaseboryhmässä. Kummassakaan ryhmässä ei ilmoitettu yhtään itsemurhaa.

Yllä mainituista SLE-tutkimuksista, joissa valmistetta annettiin laskimoon, ei suljettu pois potilaita, joilla oli anamneesissa psyykkisiä häiriöitä.

Kliinisestä SLE-tutkimuksesta, jossa valmistetta annettiin ihon alle, suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa psyykkisiä häiriöitä. Tässä tutkimuksessa vakavia psykiatrisia tapahtumia ilmoitettiin 0,2 %:lla (1/556) Benlysta-valmistetta saaneista eikä yhdelläkään plaseboa saaneella. Kummassakaan ryhmässä ei ilmoitettu vakavia masennukseen liittyviä tapahtumia eikä itsemurhia.

Leukopenia: Leukopeniaa raportoitiin haittatapahtumana SLE-potilailla Benlysta-ryhmässä 3 %:lla potilaista ja plaseboryhmässä 2 %:lla.

Injektiokohdan reaktiot: SLE-tutkimuksessa, jossa käytettiin ihon alle annettavaa valmistetta, injeksiokohdan reaktioiden yleisyys oli Benlysta-ryhmässä 6,1 % (34/556) ja plaseboryhmässä 2,5 % (7/280). Nämä injeksiokohdan reaktiot (yleisimmin kipua, punoitus, hematooma, kutina ja kovettuma) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Valtaosa ei vaatinut lääkehoidon lopettamista.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia potilaita koskeva haittavaikutusprofiili perustuu yhteen tutkimukseen, jossa lääke annettiin ihon alle ja yhteen tutkimukseen, jossa lääke annettiin laskimoon.

52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 25 pediatria SLE-potilasta (10–17-vuotiaita) sai Benlysta-valmistetta ihon alle annoksina, jotka vastasivat aikuisten altistusta (200 mg painon mukaan määritetyin väliajoin taustalla olevien muiden lääkitysten lisänä). Tutkimuksessa todettiin turvallisuusprofiilin olevan Benlysta-valmistetta ihon alle saavilla pediatrialla potilailla yhdenmukainen belimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

52 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa 53 SLE-potilasta (6–17-vuotiaita) sai Benlysta-valmistetta (10 mg/painokg laskimoon päivinä 0, 14, 28 ja sen jälkeen 28 päivän välein, taustalla olevien muiden lääkitysten lisänä). Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu 12-vuotiaiden tai sitä vanhempien pediatriassa populaatiossa (n = 43). Turvallisuustietoja alle 12-vuotiaista lapsista (n = 10) on niukasti.

Infektiot

5–11-vuotiaiden ryhmä: infektiota ilmoitettiin kahdeksalla 10:stä Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja kaikilla kolmella lumelääkettä saaneella potilaalla. Vakavia infektiota ilmoitettiin yhdellä 10:stä Benlysta valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja kahdella kolmesta lumelääkettä saaneesta potilaasta (ks. kohta 4.4).

12–17-vuotiaiden ryhmä: infektiota ilmoitettiin 22:lla 43:sta Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja 25:llä 37:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Vakavia infektiota ilmoitettiin kolmella 43:sta Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja kolmella 37:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Avoimessa jatkovaiheessa oli yksi kuolemaan johtanut infektio Benlysta-valmistetta laskimoon saaneella potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Benlystan yliannostuksesta on vain vähän kliinisiä kokemuksia. Yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat olleet yhdenmukaisia belimumabin odotettujen haittavaikutuksien kanssa.

Ihmisille on annettu kaksi enintään 20 mg/painokg annosta 21 vuorokauden välein laskimonsisäisenä infuusiona ilman, että haittavaikutuksia olisi ilmaantunut useammin tai että ne olisivat olleet vaikeampia kuin annoksilla 1, 4 tai 10 mg/painokg.

Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa potilasta on seurattava tarkoin ja asianmukaista tukihoitoa on annettava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG04

Vaikutusmekanismi

Belimumabi on humaanin, monoklonaalinen IgG1 λ -vasta-aine, joka on spesifinen liukoosille ihmisen B-lymfosyyttiä stimuloivalle proteiinille (BLyS, käytetään myös nimityksiä BAFF ja TNFSF13B). Belimumabi estää liukoosin BLySin, joka on välttämätön tekijä B-solun eloonjäämiselle, sitoutumisen sen reseptoreihin B-soluissa. Belimumabi ei sitoudu suoraan B-soluihin vaan BLySiin. Näin belimumabi estää B-solujen (myös autoreaktiivisten B-solujen) eloonjäämistä ja vähentää B-solujen erilaistumista immunoglobuliinia tuottaviksi plasmak soluiksi.

SLE-potilailla ja muilla autoimmuunitauteja sairastavilla BLyS-tasot ovat koholla. Plasman BLyS-tason ja SLE-taudin aktiivisuuden välillä on yhteys. BLyS-tasojen suhteellista merkitystä SLE:n patofysiologialle ei ymmärretä täysin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Viikon 52 kohdalla IgG-mediaanipitoisuudet pienenevät Benlystaa saaneiden SLE-potilaiden ryhmässä 11 %, kun taas plaseboryhmässä ne suurenevät 0,7 %.

Potilailla, joilla oli anti-dsDNA-vasta-aineita lähtötilanteessa, näiden vasta-aineiden mediaani pieneni Benlysta-ryhmässä 56 %:lla ja plaseboryhmässä 41 %:lla viikon 52 kohdalla. Potilaista, joilla oli anti-dsDNA-vasta-aineita lähtötilanteessa, anti-dsDNA-negatiivisiksi muuttui viikkoon 52 mennessä Benlysta-ryhmässä 18 % ja plaseboryhmässä 15 %.

SLE-potilailla, joiden komplementtitasot olivat alhaisia, havaittiin C3:n normalisoitumista 42 %:lla ja C4:n normalisoitumista 53 %:lla Benlysta-potilaista viikkoon 52 mennessä. Plasebopotilailla vastaavat luvut olivat 21 % ja 20 %.

Benlysta vähensi merkittävästi verenkierron kaikkia, transitionaalisia, naiiveja ja SLE-B-soluja sekä plasmak soluja viikon 52 kohdalla. Naiivien ja transitionaalisten B-solujen sekä SLE-B-soluryhmän vähenemistä havaittiin jo viikolla 8. Muistisolujen määrä suureni aluksi ja pieneni vähitellen lähtötasoa kohti viikkoon 52 mennessä.

B-solu- ja IgG-vastetta laskimoon annetulle Benlysta-pitkäaikaishoidolle arvioitiin kontrolloimattomassa SLE-jatkotutkimuksessa. Seitsemän ja puolen vuoden hoidon jälkeen (mukaan lukien 72 viikon päätutkimus), B-solujen alaryhmissä havaittiin huomattavaa ja pitkäkestoista vähenemistä, jolloin naiivien B-solujen vähenemisen mediaani oli 87 %, muisti-B-solujen 67 %,

aktivoituneiden B-solujen 99 % ja plasmasolujen 92 % yli seitsemän vuoden hoidon jälkeen. Noin seitsemän vuoden jälkeen IgG-arvojen havaittiin pienenevän 28 % (mediaani), ja 1,6 %:lla tutkittavista IgG-arvot laskivat alle 400 mg/dl. Tutkimuksen aikana raportoitujen haittatapahtumien ilmaantuvuus pysyi yleensä vakaana tai vähentyi.

Potilailla, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti, esiintyi Benlysta-hoidon (10 mg/painokg laskimoon) tai plasebohoidon jälkeen seerumin IgG-pitoisuuksien suurenemista, johon liittyi proteinurian väheneminen. Benlysta-ryhmässä havaittiin plaseboon verrattuna vähäisempää seerumin IgG-pitoisuuksien suurenemista, mikä oli odotettavissa belimumabin tunnetun mekanismin perusteella. Viikon 104 kohdalla IgG-arvon prosentuaalinen mediaanisuurenema lähtötilanteesta oli Benlysta-ryhmässä 17 % ja plaseboryhmässä 37 %. Autovasta-aineiden väheneminen, komplementtitasojen suureneminen ja verenkierron B-solujen kokonaismäärän ja B-solualaryhmien pieneneminen vastasi SLE-tutkimuksissa tehtyjä havaintoja.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin laskimoon 6–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille, ja yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin ihon alle 10–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille, farmakodynaaminen vaste oli yhdenmukainen aikuisia koskevien tietojen kanssa.

Immunogeenisuus

Ihonalaista valmistemuotoa arvioineessa tutkimuksessa tutkittiin yli 550 aikuisen SLE-potilaan seeruminäytteet. Niissä ei havaittu belimumabivasta-aineita ihonalaisen belimumabi 200 mg -hoidon aikana eikä sen jälkeen. Belimumabivasta-aineita ei havaittu SLE-nefriittitutkimuksessa, jossa 224 aikuispotilasta sai Benlystaa 10 mg/kg laskimoon.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin laskimoon 6–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille (n = 53), ja yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin ihon alle 10–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille (n = 25), yhdellekään potilaalle ei kehittynyt belimumabivasta-aineita.

Kliininen teho ja turvallisuus

SLE

Injektio ihon alle

Ihon alle annettavan Benlystan tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa, 52 viikon pituisessa vaiheen III tutkimuksessa (HGS1006-C1115; BEL112341) 836 aikuispotilaalla, joilla oli kliininen SLE-diagnoosi American College of Rheumatology -luokituksen kriteerien mukaan. Soveltuvilla potilailla oli aktiivinen SLE-tauti, määritelmänä seulontavaiheen SELENA-SLEDAI-pisteet ≥ 8 ja tumavasta-aine (ANA tai anti-dsDNA) positiivinen (ANA-titteri $\geq 1:80$ ja/tai positiivinen anti-dsDNA [≥ 30 yksikköä/ml]). Potilailla oli vakiintunut SLE-lääkehoito (tavanomainen hoito), johon kuului joitakin seuraavista (yksin tai yhdistelmänä): kortikosteroideja, malarialääkkeitä, NSAID-lääkkeitä tai muita immunosuppressantteja. Potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen keskushermostolupus tai vaikea aktiivinen SLE-nefriitti, suljettiin pois tutkimuksesta.

Tämä tutkimus toteutettiin Yhdysvalloissa, Etelä-Amerikassa, Euroopassa ja Aasiassa. Potilaiden mediaani-ikä oli 37 v (vaihteluväli: 18–77 vuotta), ja valtaosa (94 %) oli naisia. Peruslääkityksenä oli kortikosteroideja (86 %; $> 7,5$ mg/vrk prednisonia vastaava hoito 60 %), immunosuppressantteja (46 %) ja malarialääkkeitä (69 %). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 200 mg belimumabia tai plaseboa ihon alle kerran viikossa 52 viikon ajan.

Alkutilanteessa 62,2 %:lla potilaista tauti oli erittäin aktiivinen (SELENA-SLEDAI-asteikko ≥ 10), 88 %:lla potilaista oli tautia limakalvoissa, 78 %:lla luustossa, lihaksissa ja sidekudoksessa, 8 %:lla veressä, 12 %:lla munuaisissa ja 8 %:lla verisuonistossa.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli yhdistelmämuuttuja (SLE Responder Index; SLE-vasteindeksi), jossa vasteen määritelmänä oli kaikkien seuraavien kriteerien täytyminen viikon 52 kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen:

- ≥ 4 pisteen aleneminen SELENA-SLEDAI-asteikolla, ja
- ei uusia pisteitä BILAG A -kohde-elinasteikolla (British Isles Lupus Assessment Group) tai kaksi uutta pistettä BILAG B -kohde-elinasteikolla, ja
- ei huononemista ($< 0,30$ pisteen kasvua) PGA-asteikolla (Physician's Global Assessment)

SLE-vasteindeksi mittaa SLE-taudin aktiivisuuden lievittymistä, johon ei liity minkään elinjärjestelmän toiminnan eikä potilaan yleisvoinnin huononemista.

Taulukko 1. Vaste viikon 52 kohdalla

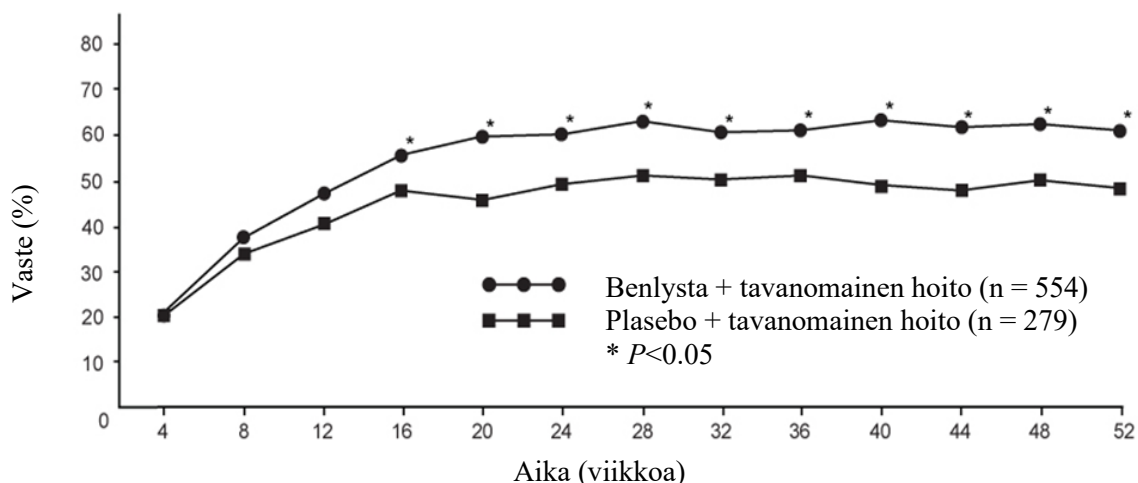
Vaste ¹	Plasebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg viikossa (n = 554)
SLE-vasteindeksi	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Ero plaseboon verrattuna		12,98 %
Vetosuhde (OR; 95 % lv) vs. plasebo		1,68 (1,25; 2,25)
SLE-vasteindeksin osatekijät		
Niiden potilaiden osuus, joilla SELENA-SLEDAI laski ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Niiden potilaiden osuus, joiden BILAG-indeksi ei huonontunut	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Niiden potilaiden osuus, joiden PGA-indeksi ei huonontunut	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹Analyyseistä poissuljettiin kaikki tapaukset joista puuttui minkä tahansa osatekijän arviointi lähtötilanteessa (1 plasebo, 2 Benlysta).

²Kaikki potilaat saivat tavanomaista hoitoa.

Hoitoryhmien väliset erot olivat havaittavissa viikkoon 16 mennessä ja säilyivät viikkoon 52 asti (Kuva 1).

Kuva 1. SRI-vasteen saaneiden osuus käynneittäin



SLE:n aktivoitumista mitattiin muunnetulla SELENA SLEDAI-aktivoitumisindeksillä (SLE Flare Index). Ensimmäisen aktivoitumisen riski oli 52 seurantaviikon aikana Benlysta-ryhmässä 22 % pienempi kuin plaseboryhmässä (riskitiheysuhde = 0,78; $p = 0,0061$). Potilailla, joilla tauti aktivoitui, mediaaniaika ensimmäiseen aktivoitumiseen oli Benlysta-ryhmässä pidempi kuin plaseboryhmässä (190 vrk vs. 141 vrk). Vaikeita aktivoitumisia havaittiin 52 seurantaviikon aikana 10,6 %:lla Benlysta-potilaista ja 18,2 %:lla plaseboryhmässä (havaittu hoitoero = -7,6 %). Vaikeiden aktivoitumisten riski oli 52 seurantaviikon aikana Benlysta-ryhmässä 49 % pienempi kuin plaseboryhmässä (riskisuhde = 0,51; $p = 0,0004$). Potilailla, joilla oli vaikea aktivoituminen, mediaaniaika ensimmäiseen vaikeaan aktivoitumiseen oli Benlysta-ryhmässä pidempi kuin plaseboryhmässä (171 vrk vs. 118 vrk).

Niiden potilaiden osuus, jotka saivat lähtötilanteessa yli 7,5 mg/vrk prednisonia (tai vastaavaa) ja joiden keskimääräistä kortikosteroidiannosta pienennettiin vähintään 25 %:lla lähtötilanteesta siten, että annos vastasi $\leq 7,5$ mg/vrk prednisonia viikkoina 40–52, oli Benlysta-ryhmässä 18,2 % ja plaseboryhmässä 11,9 % ($p = 0,0732$).

FACIT-väsymysasteikolla (FACIT Fatigue scale) mitattuna Benlysta lievitti väsymystä verrattuna plaseboon. Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 52 oli merkitsevästi parempi Benlystalla kuin plasebolla (4,4 vs. 2,7; $p = 0,0130$).

Ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysi osoitti, että hyöty oli suurin potilailla, joiden tauti oli lähtötilanteessa aktiivisempi, mukaan lukien potilaat, joiden SELENA-SLEDAI-pisteet olivat ≥ 10 , tai potilaat, jotka tarvitsivat steroideja taudin hallintaan, tai potilaat, joilla komplementtitasot olivat alhaisia.

Lisäksi aiemmin tunnistetussa, serologisesti aktiivisessa ryhmässä, ts. potilailla, joilla on lähtötilanteessa alhainen komplementtitaso ja positiivinen anti-dsDNA, myös suhteellinen vaste oli suurempi. Tulokset tässä esimerkkiryhmässä, jossa tautiaktiivisuus on suurempi, ks. taulukko 2.

Taulukko 2. Potilaat, joilla lähtötilanteessa alhainen komplementtitaso ja positiivinen anti-dsDNA

Alaryhmä	Positiivinen anti-dsDNA JA alhainen komplementtitaso	
	Plasebo	Benlysta 200 mg viikossa
	(n = 108)	(n = 246)
SRI-vaste viikon 52 kohdalla ¹ (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		17,41
Vaikeita taudin aktivoitumisia 52 viikon aikana:	(n = 108)	(n = 248)
Niiden potilaiden osuus, joilla oli vaikea aktivoituminen (%)	31,5	14,1
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		17,4
Vaikeaan aktivoitumiseen kulunut aika [riskitiheyssuhde (95 % lv)]		0.38 (0.24, 0.61) (p < 0,0001)
	(n = 70)	(n = 164)
Prednisoniannoksen pienentäminen ≥ 25 % lähtötilanteesta tasolle $\leq 7,5$ mg/vrk viikkoina 24–52 ² (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		9,3
	(n = 108)	(n = 248)
FACIT-väsymysasteikon pisteiden paraneminen lähtötilanteesta viikon 52 kohdalla (keskiarvo):	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (mediaaniero)		2,1

¹ SRI-vasteen analyysistä viikolla 52 poissuljettiin kaikki tapaukset, joista puuttui lähtötilannearvio (2 Benlysta).

² Potilailla, joiden prednisoniannos > 7,5 mg/vrk lähtötilanteessa.

Benlysta -valmisteen tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä yksisyklisesti rituksimabiin arvioitiin faasi III, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 104 viikon tutkimuksessa (BLISS/BELIEVE) 292 potilaalla. Ensisijainen päätetapahtuma oli koehenkilöiden osuus, joiden tautitila oli parantunut, minkä määritelmänä oli SLEDAI-2K pistemäärä ≤ 2 ilman immuunisalpaajan käyttöä ja kortikosteroidin käyttö prednisonia vastaavalla annoksella ≤ 5 mg/vrk viikolla 52. Tämä saavutettiin 19,4 % (n = 28/144) Benlystan ja rituksimabin yhdistelmällä hoidetuista potilaista ja 16,7 % (n = 12/72) Benlystan ja lumelääkkeen yhdistelmällä (vetosuhde 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Enemmän haittavaikutuksia (91,7 % vs. 87,5 %), vakavia haittavaikutuksia (22,2 % vs. 13,9 %) ja vakavia infektoita (9,0 % vs. 2,8 %) havaittiin Benlystan ja rituksimabin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla verrattuna Benlystan ja lumelääkkeen yhdistelmällä hoidettuihin potilaisiin.

SLE-nefriitti

Ihonalainen injektio

Ihon alle annettavan Benlysta 200 mg -hoidon teho ja turvallisuus potilailla, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti perustuu tietoihin, jotka ovat peräisin laskimoon annettavasta Benlysta 10 mg/painokg -hoidosta ja farmakokineettisestä mallinnuksesta ja simulaatiosta (ks. kohta 5.2).

Edellä kuvatusta ihonalaisesta SLE-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen SLE-nefriitti. 12 %:lla potilaista oli kuitenkin lähtötilanteessa munuaiselinten alueen vaikutuksia (perustuen SELENA SLEDAI -arvioon). Seuraava aktiivisen SLE-nefriitin tutkimus on tehty.

Laskimonsisäinen infuusio

Laskimoon annettavan Benlystan (10 mg/painokg 1 tunnin ajan päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 104 viikon pituisessa, satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (BEL114054) 448 potilaalla, joilla oli aktiivinen SLE-nefriitti. Potilailla oli kliininen SLE-diagnoosi ACR-luokituksen (American College of Rheumatology) kriteerien mukaan, biopsialla vahvistettu luokan III, IV ja/tai V SLE-nefriitti ja seulontavaiheessa aktiivinen munuaistauti, joka vaati tavanomaista hoitoa. Tavanomainen hoito sisälsi kortikosteroideja, 0–3 laskimonsisäistä metyyliprednisoloni-annosta (500–1000 mg/annos) ja sen jälkeen oraalinen prednisoni 0,5–1 mg/kg /vrk, jolloin päivittäinen kokonaisannos on ≤ 60 mg/vrk, joka kaventuu arvoon ≤ 10 mg/vrk viikkoon 24 mennessä:

- mykofenolaattimofetiili 1–3 g/vrk suun kautta tai mykofenolaattinatrium 720–2160 mg/vrk suun kautta induktio- ja ylläpitohoitona tai
- 500 mg syklofosfamidia laskimoon 2 viikon välein 6 infuusiona induktiohoitona ja sen jälkeen atsatiopriini suun kautta tavoiteannoksella 2 mg/kg/vrk ylläpitohoitona.

Tutkimus toteutettiin Aasiassa, Pohjois-Amerikassa, Etelä-Amerikassa ja Euroopassa. Potilaiden mediaani-ikä oli 31 vuotta (vaihteluväli: 18–77 vuotta), ja valtaosa (88 %) oli naisia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli primaarinen tehoa mittaava munuaisvaste (PERR) viikon 104 kohdalla. PERR:ksi määriteltiin viikon 100 kohdalla todettu vaste, joka vahvistettiin viikon 104 kohdalla seuraavien parametrien toistomittauksella: virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 20 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta.

Merkittäviä toissijaisia päätetapahtumia olivat:

- Täydellinen munuaisvaste (CRR), jollaiseksi määriteltiin viikon 100 kohdalla todettu vaste, joka vahvistettiin viikon 104 kohdalla seuraavien parametrien toistomittauksella: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ja eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 10 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta.
- PERR viikon 52 kohdalla.
- Aika munuaistapahtumaan tai kuolemaan (munuaistapahtumaksi määriteltiin ensimmäistä kertaa esiintyvä loppuvaiheen munuaissairaus, seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, munuaistoiminnan heikentyminen [proteinurian lisääntyminen ja/tai munuaisten vajaatoiminta] tai munuaissairauteen liittyvän kielletyn hoidon saaminen).

PERR- ja CRR-päätetapahtumien yhteydessä vasteeksi määritettiin steroidihoidon pienentäminen arvoon ≤ 10 mg/vrk viikosta 24 alkaen. Näiden päätetapahtumien osalta hoidon katsottiin epäonnistuneen potilailla, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti, saivat kiellettyjä lääkkeitä tai vetäytyivät tutkimuksesta ennenaikaisesti.

PERR:n saavutti viikon 104 kohdalla merkitsevästi suurempi osuus Benlystaa saaneista potilaista kuin plaseboa saaneista. Myös merkittävien toissijaisten päätetapahtumien osalta Benlysta-ryhmässä todettiin merkitsevää paranemista plaseboryhmään verrattuna (taulukko 3).

Taulukko 3. Tehotulokset aikuisilla SLE-nefriittipotilailla

				Vetosuhde (OR) / riskitehyssuhde (HR) plaseboon verrattuna (95 % CI)	
Tehon päätetapahtuma	Plasebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Ero plaseboon verrattuna		P-arvo
PERR viikon 104 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR:n osatekijät					
Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde ≤ 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/1,73m ² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 20 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ei hoidon epäonnistumista ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR viikon 104 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR:n osatekijät					
Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde < 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/1,73m ² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 10 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ei hoidon epäonnistumista ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR viikon 52 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Aika munuaistapahtumaan tai kuolemaan¹ Tapahtuman kokeneiden potilaiden prosenttiosuus ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tapahtumaan kulunut aika (HR [95 % CI])			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

Tehon päätetapahtuma	Plasebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Ero plaseboon verrattuna	Vetosuhde (OR) / riskitehyssuhde (HR) plaseboon verrattuna (95 % CI)	P-arvo
----------------------	--------------------	---------------------------------	--------------------------------	---	--------

¹PERR viikon 104 kohdalla oli ensisijainen tehoanalyysi; CRR viikon 104 kohdalla, PERR viikon 52 kohdalla ja munuaistapahtumaan tai kuolemaan kulunut aika sisältyivät ennalta määritettyyn testaushierarkiaan.

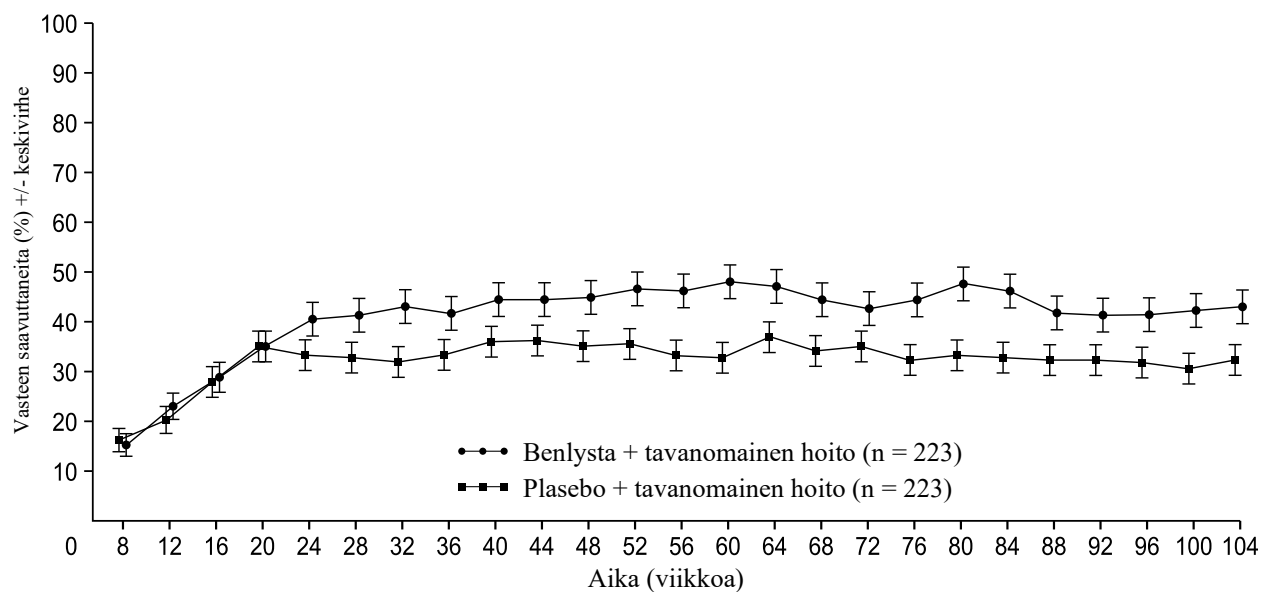
²Kun analyysistä jätettiin pois kuolemat (1 Benlysta-ryhmässä; 2 plaseboryhmässä), munuaistapahtuman kokeneiden potilaiden prosenttiosuus oli Benlysta-ryhmässä 15,2 % ja plaseboryhmässä 27,4 % (HR = 0,51 95 % CI: 0,34, 0,78).

³Hoidon epäonnistuminen: Potilaat, jotka ottivat protokollan vastaista lääkitystä.

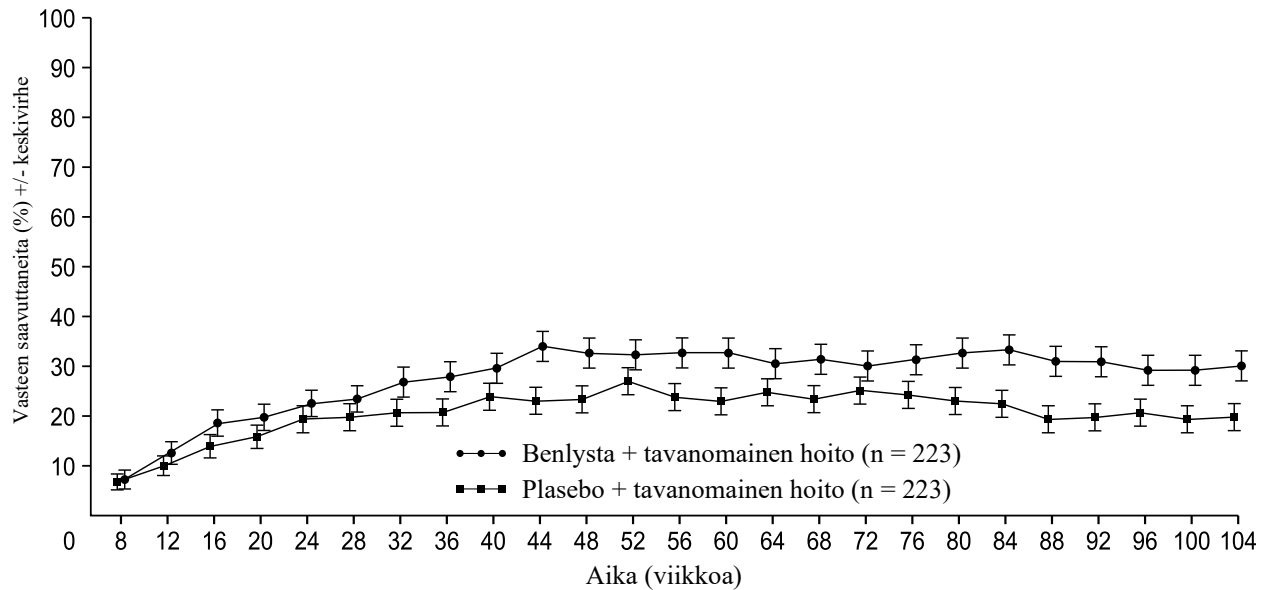
Benlystaa saaneista potilaista numeerisesti suurempi prosenttiosuus saavutti PERR:n plaseboa saaneisiin verrattuna viikolta 24 alkaen, ja hoitojen välinen ero säilyi viikolle 104 asti. Viikolta 12 alkaen Benlystaa saaneista potilaista numeerisesti suurempi prosenttiosuus saavutti CRR:n plaseboa saaneisiin verrattuna, ja numeerinen ero säilyi viikolle 104 asti (kuva 2).

Kuva 2. SLE-nefriittia sairastavien aikuisten vaste prosentit käynneittäin

Primaarinen tehoa mittaava munuaisvaste (PERR)

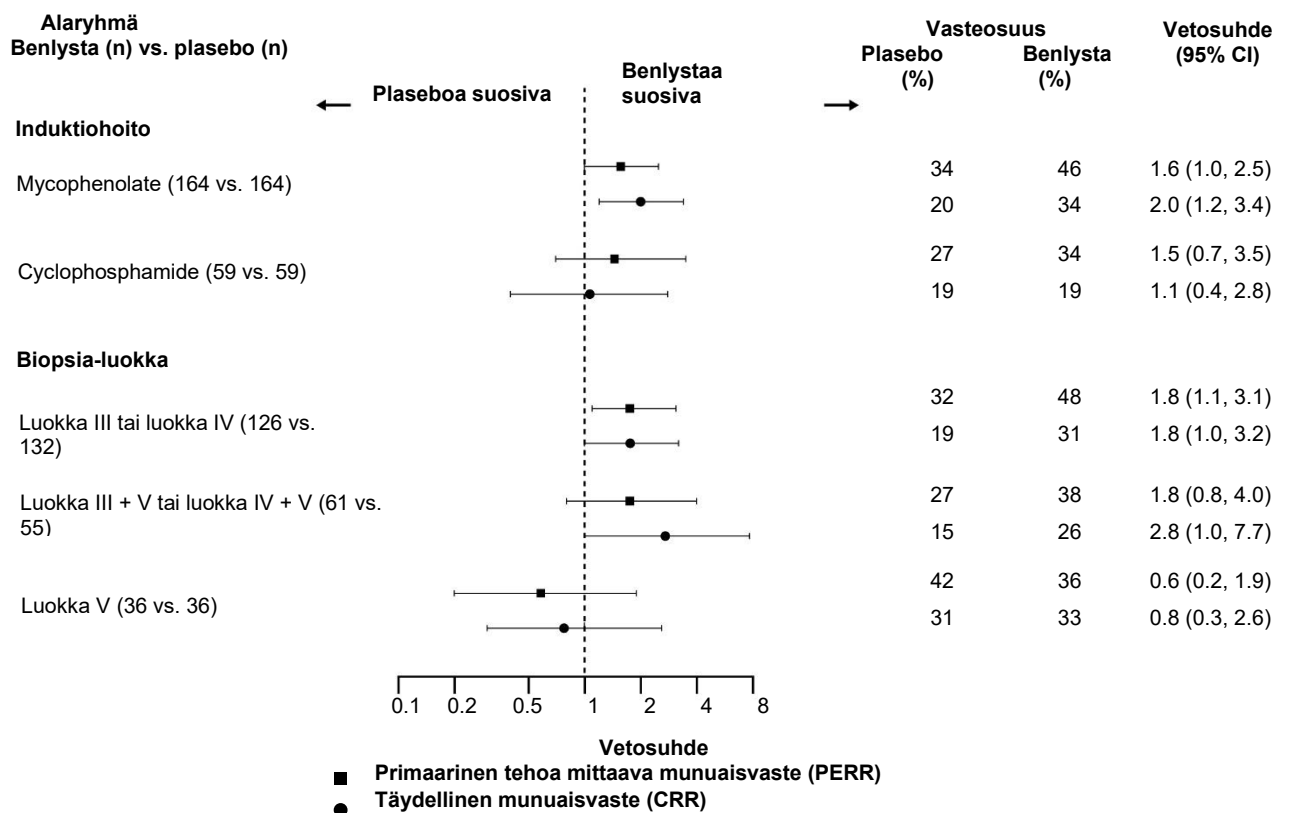


Täydellinen munuaisvaste (CRR)



Kuvailevissa alaryhmäanalyysissä tehon keskeisiä päätetapahtumia (PERR ja CRR) tutkittiin induktio-ohjelman (mykofenolaatti tai syklofosfamidi) ja biopsialuokan (luokka III tai IV, luokka III + V tai luokka IV + V tai luokka V) mukaan (kuva 3).

Kuva 3. PERR: n ja CRR: n kerroinsuhde viikolla 104 alaryhmissä



Ikä ja etninen tausta

Ikä

Laskimoon tai ihon alle annettavan Benlystan tehossa tai turvallisuudessa ei havaittu eroja ≥ 65 -vuotiailla SLE-potilailla verrattuna lumelääkekontrolloitujen tutkimusten tutkimuspopulaatioon; ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden lukumäärä (62 potilasta (teho) ja 219 potilasta (turvallisuus)) ei kuitenkaan ole riittävän suuri, jotta voitaisiin määrittää onko vaste iäkkäillä erilainen nuoriin potilaisiin verrattuna.

Tummaihoiset potilaat

Ihon alle annettavan Benlysta-valmisteen lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa oli liian vähän tummaihoisia potilaita, jotta merkityksellisiä johtopäätöksiä etnisen taustan merkityksestä kliiniseen tulokseen voitaisiin tehdä.

Laskimoon annettavan Benlysta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa on tutkittu tummaihoisilla potilailla. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu Benlysta 120 mg ja 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteyhteenvedossa.

Pediatriset potilaat

SLE

Ihonalainen injektio

Käsitystä ihon alle annettavan Benlysta-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta 5 – < 18-vuotiailla aktiivista SLE:tä sairastavilla pediatriassa potilailla tukevat populaatiofarmakokineettinen malli ja simulaatio, joissa integroitiin tiedot avoimesta farmakokinetiikan tutkimuksesta, jossa 25 aktiivista SLE:tä sairastavaa pediatriasta potilasta sai Benlysta-valmistetta ihon alle (200908), ja jäljempänä kuvatussa tutkimuksesta, jossa aktiivista SLE:tä sairastavat pediatriset potilaat saivat Benlysta-valmistetta laskimoon (PLUTO) (ks. kohta 5.2).

Laskimonsisäinen infuusio

Benlysta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 52 viikon tutkimuksessa (PLUTO) 93 pediatrisella potilaalla, joilla oli kliininen SLE-diagnoosi ACR-luokitusperusteiden mukaisesti. Potilailla oli aktiivinen SLE-tauti, jonka määritelmänä oli SELENA-SLEDAI-pisteet ≥ 6 ja positiiviset autovasta-aineet seulontavaiheessa, kuten aikuistutkimuksissa on kuvattu. Potilailla oli vakaa SLE-hoito (hoitosuositusten mukaisesti) ja samanlaiset sisäänottokriteerit kuin aikuistutkimuksissa. Potilaita, joilla oli vaikea aktiivinen SLE-nefriitti, vaikea aktiivinen keskushermoston SLE, primaarinen immuunipuutos, IgA-puutos tai hoitoa vaativia akuutteja tai kroonisia infektioita, ei sisällytetty tutkimukseen. Tutkimus tehtiin Yhdysvalloissa, Etelä-Amerikassa, Euroopassa ja Aasiassa. Potilaiden iän mediaani oli 15 vuotta (vaihteluväli 6–17 vuotta). 5–11-vuotiaiden ryhmässä ($n = 13$) SELENA-SLEDAI-pistemäärä vaihteli välillä 4–13 ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä ($n = 79$) SELENA-SLEDAI-pistemäärä vaihteli välillä 4–20. Suurin osa (94,6 %) potilaista oli naispuolisia. Tutkimuksen voima ei riittänyt tilastollisiin vertailuihin ja kaikki tulokset ovat kuvailevia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli SLE-vasteindeksi (SRI) viikolla 52, kuten aikuisilla tehdyissä laskimoon antoa koskevista tutkimuksista on kuvattu. Pediatrisista potilaista suurempi osuus Benlysta-hoitoa saaneista saavutti SRI-vasteen verrattuna lumehoitoa saaneisiin. Vasteet päätetapahtuman yksittäisten osatekijöiden osalta olivat yhdenmukaisia SRI-vasteen kanssa (taulukko 4).

Taulukko 4. – Pediatriinen vaste viikolla 52

Vaste¹	Plasebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE-vasteindeksi (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE-vasteindeksin osatekijät		
Niiden potilaiden osuus, joilla SELENA-SLEDAI laski ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,62 (0,69; 3,78)
Niiden potilaiden osuus, joiden BILAG-indeksi ei huonontunut (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,96 (0,77; 4,97)
Niiden potilaiden osuus, joiden PGA-indeksi ei huonontunut (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹Analyyseistä poissuljettiin kaikki tapaukset, joista puuttui minkä tahansa osatekijän arviointi lähtötilanteesta (1 plasebo).

Potilailla, joilla oli vaikea aktivoituminen/pahenemisvaihe, mediaaniaika ensimmäiseen vaikeaan aktivoitumiseen oli tutkimuksen päivä 150 Benlysta-ryhmässä ja päivä 113 lumelääkeryhmässä. Vaikeita aktivoitumisia havaittiin 17,0 %: lla Benlysta-ryhmässä verrattuna 35,0 %: iin lumelääkeryhmässä 52 havaintoviikon aikana (havaittu ero hoitojen välillä = 18,0 %; riskitehyssuhde = 0,36; 95 % CI: 0,15, 0,86). Tämä oli linjassa laskimoon antoa koskeneista aikuistutkimuksista tehtyjen havaintojen kanssa.

Kansainvälisen pediatrien reumatutkimusten yhdistyksen / American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) asettamia nuorten SLE-vasteen arviointikriteereitä käytettäessä suurempi osuus Benlysta-valmistetta saaneista pediatriasta potilaista osoitti paranemista verrattuna plaseboon (taulukko 5).

Taulukko 5. – PRINTO/ACR-vaste viikolla 52

	Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 50 %:n paranema kahdessa viidestä osatekijästä ¹ ja yli 30 %:n huononema enintään yhdessä jäljellä olevista		Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 30 %:n paranema kolmessa viidestä osatekijästä ¹ ja yli 30 %:n huononema enintään yhdessä jäljellä olevista	
	Plasebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Plasebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Vaste, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Havaittu ero vs. plasebo		25,38		25,33
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Viisi PRINTO/ACR-osatekijää olivat prosentuaalinen muutos seuraavissa muuttujissa viikolla 52: vanhempien yleinen arviointi (vanhemman GA), PGA, SELENA SLEDAI-pisteet, vuorokausivirtsan proteinuria ja lasten elämänlaatua mittaavan kyselyn (PedsQL GC) fyysisen toimintakyvyn pisteet.

5.2 Farmakokinetiikka

Alla mainitut ihonalaisen valmisteeseen farmakokineettiset parametrit perustuvat Benlystaa ihon alle saaneiden 661 tutkittavan (554 SLE-potilasta ja 107 tervettä henkilöä) parametrien arvoihin.

Imeytyminen

Benlysta esitetyssä kynässä annetaan injektiona ihon alle.

Ihon alle annetun belimumabin biologinen hyötyosuus oli noin 74 %. Vakaan tilan altistus saavutettiin, kun valmisteeseen antamisesta ihon alle oli kulunut noin 11 viikkoa. Belimumabin enimmäispitoisuus seerumissa (C_{max}) vakaassa tilassa oli 108 µg/ml.

Jakautuminen

Belimumabi jakautui kudoksiin siten, että sen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli noin 5 litraa.

Biotransformaatio

Belimumabi on proteiini, jonka oletettu metaboliareitti on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi laajalti jakautuneiden proteolyyttisten entsyymien avulla. Klassisia biotransformaatiotutkimuksia ei ole tehty.

Eliminaatio

Ihon alle annetun belimumabin terminaalinen puoliintumisaika oli 18,3 vuorokautta. Systeminen puhdistuma oli 204 ml/vrk.

SLE-nefriittitutkimus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi toteutettiin 224 aikuisella SLE-nefriittipotilaalla. Potilaat saivat 10 mg/painokg Benlystaa laskimoon (päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein enimmillään 104 viikon ajan). Belimumabin puhdistuma oli SLE-nefriittipotilailla munuaistaudin aktiivisuuden takia aluksi suurempi kuin SLE-tutkimuksissa, mutta 24 hoitoviikon jälkeen ja koko loppututkimuksen

ajan belimumabin puhdistuma ja altistus olivat samaa luokkaa kuin aikuisilla SLE-potilailla, jotka saivat 10 mg/painokg belimumabia laskimoon.

Populaatiofarmakokinetiikan mallinnuksen ja simulaation perusteella ihon alle annetun belimumabin (200 mg kerran viikossa) keskimääräisten vakaan tilan pitoisuuksien ennustetaan olevan SLE-nefriittiä sairastavilla aikuisilla samaa luokkaa kuin SLE-nefriittiä sairastavilla aikuisilla, jotka saavat 10 mg/kg belimumabia laskimoon 4 viikon välein.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat: Ihon alle annetun belimumabin farmakokineettiset parametrit perustuvat populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin 25:stä SLE:tä sairastavasta pediatrisesta potilaasta, jotka saivat belimumabia ihon alle vaiheen II farmakokinetiikan tutkimuksessa, ja SLE:tä sairastavista pediatrisista potilaista, jotka saivat belimumabia laskimoon vaiheen II tutkimuksessa. Kun $5 - < 18$ -vuotiaille pediatrisille potilaille annettiin ihon alle 200 mg belimumabia (kerran viikossa [potilaat, joiden paino oli ≥ 50 kg], 10 vrk:n välein [potilaat, joiden paino oli $30 - < 50$ kg]) tai 2 viikon välein [potilaat, joiden paino oli $15 - < 30$ kg]), vakaan tilan belimumabipitoisuuden arvioitiin olevan samankaltainen kuin SLE:tä sairastavilla aikuisilla, jotka saivat belimumabia 200 mg ihon alle kerran viikossa, sekä SLE:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla, jotka saivat belimumabia laskimoon annoksella 10 mg/painokg päivinä 0, 14 ja 28 sekä sen jälkeen 4 viikon välein. Simuloitujen vakaan tilan $C_{\max}$ -arvon, C_{avg} -arvon, $C_{\min}$ -arvon ja (antovälin mukaan lasketun) AUC-arvon geometristen keskiarvojen estimaatit ovat 124 mikrog/ml, 119 mikrog/ml, 111 mikrog/ml ja 834 vrk•mikrog/ml pediatrisilla potilailla, joiden paino on ≥ 50 kg ja jotka saavat belimumabia kerran viikossa, 114 mikrog/ml, 105 mikrog/ml, 91 mikrog/ml ja 1 051 vrk•mikrog/ml pediatrisilla potilailla, joiden paino on $30 - < 50$ kg ja jotka saavat belimumabia 10 vrk:n välein, ja 119 mikrog/ml, 103 mikrog/ml, 79 mikrog/ml ja 1 438 vrk•mikrog/ml pediatrisilla potilailla, joiden paino on $15 - < 30$ kg ja jotka saavat belimumabia viikon välein.

Iäkkäät: Benlysta-valmistetta on tutkittu vain pienellä määrällä iäkkäitä potilaita. Ikä ei vaikuttanut belimumabialtistukseen ihonalaisen valmisteen populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä. Iän vaikutusta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois ottaen huomioon ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden pieni määrä.

Munuaisten vajaatoiminta: Erillisiä tutkimuksia ei ole tehty selvittämään munuaisten toiminnanvajausten merkitystä belimumabin farmakokinetiikkaan. Benlystan kliinisen kehitysohjelman aikana Benlystaa tutkittiin rajallisella määrällä SLE-potilaita, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 60 ja < 90 ml/min), kohtalainen (≥ 30 ja < 60 ml/min) tai vaikea (≥ 15 ja < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta: ihon alle Benlystaa sai 121 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ja 30 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja laskimoon Benlystaa sai 770 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, 261 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, sekä 14 potilasta, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminnasta johtuvaa, kliinisesti merkitsevää systeemisen puhdistuman pientymistä ei havaittu. Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei siis suositella annoksen muuttamista.

Maksan vajaatoiminta: Erillisiä tutkimuksia ei ole tehty selvittämään maksan vajaatoiminnan merkitystä belimumabin farmakokinetiikkaan. IgG1-molekyylit, kuten belimumabi, kataboloituvat laajalti levinneiden proteolyttisten entsyymien avulla. Nämä entsyymit eivät rajoitu maksakudokseen, ja maksan toiminnan muutokset eivät todennäköisesti vaikuta belimumabin eliminoitumiseen.

Paino/painoindeksi (BMI)

Painon ja painoindeksin vaikutuksia belimumabialtistukseen ihonalaisen annon jälkeen ei pidetty aikuisilla kliinisesti merkittävänä. Paino ei vaikuttanut merkitsevästi tehoon eikä turvallisuuteen. Aikuisten annoksen muuttamista ei siis suositella.

Painon vaikutus pediatrien potilaiden ihon alle annon jälkeiseen belimumabialtistukseen on määritetty populaatiofarmakokineettisellä mallilla. Belimumabin puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienempipainoisilla pediatriisilla potilailla pienemmät, joten altistus on suurempi. Jotta belimumabialtistus pysyy hyväksyttävällä vaihtelualueella ja on samankaltainen eripainoisilla pediatriisilla potilailla, pienempipainoisille potilaille annetaan belimumabia harvemmin (ks. kohta 4.2).

Siirtyminen laskimoon annettavasta hoidosta ihonalaiseen antoon

SLE

Kun SLE-potilaat siirtyivät laskimoon 4 viikon välein annetuista 10 mg/painokg belimumabiannoksista saamaan 200 mg annoksia ihon alle ja käytettiin 1–4 viikon vaihtoväliä, annosta edeltävä seerumin belimumabipitoisuus oli ensimmäisen ihon alle annettavan annoksen kohdalla lähellä myöhempää ihonalaisella hoidolla saavutettua vakaan tilan minimipitoisuutta (ks. kohta 4.2). Populaatiofarmakokinetiikan parametrien simulaatioissa vakaan tilan keskimääräiset belimumabipitoisuudet olivat samanlaiset annettaessa 200 mg ihon alle kerran viikossa (aikuispotilaille ja $5 - < 18$ -vuotiaille, ≥ 50 kg painaville pediatriisille potilaille), 10 vrk:n välein ($5 - < 18$ -vuotiaille, $30 - < 50$ kg painaville pediatriisille potilaille) tai 2 viikon välein ($5 - < 18$ -vuotiaille, $15 - < 30$ kg painaville pediatriisille potilaille) kuin annettaessa 10 mg/painokg laskimoon 4 viikon välein.

SLE-nefriitti

Kun SLE-nefriittipotilaat siirtyvät laskimoon annettavasta belimumabista (10 mg/painokg) ihon alle annettavaan belimumabiin (200 mg viikossa) 1–2 viikon kuluttua ensimmäisistä kahdesta laskimoon annetusta annoksesta, seerumin keskimääräisten belimumabipitoisuuksien ennustetaan olevan populaatiofarmakokinetiikan simulaatioiden perusteella samaa luokkaa kuin potilailla, jotka saavat 10 mg/kg laskimoon 4 viikon välein (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Apinoille laskimonsisäisesti ja ihon alle annosteltu belimumabi sai odotetusti aikaan perifeeristen ja imukudosten B-solujen määrän vähenemistä, mihin ei liittynyt toksikologisia löydöksiä.

Lisääntymistutkimuksia on tehty kantavilla cynomolgus-apinoilla, jotka saivat belimumabia 150 mg/painokg laskimonsisäisenä infuusiona (noin 9-kertainen altistus verrattuna ihmisen oletettavaan kliiniseen maksimialtistukseen) joka toinen viikko aina viikkoon 21 saakka. Belimumabihoidolla ei ollut suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta emoon kohdistuvaan toksisuuteen, kehitystoksisuuteen tai teratogeenisuuteen.

Hoitoon liittyviä löydöksiä olivat vain B-solujen odotettavissa oleva, korjautuva väheneminen sekä emoilla että poikasilla ja korjautuva IgM:n väheneminen poikasilla. B-solujen määrä korjaantui belimumabihoidon lopettamisen jälkeen noin 1 vuodessa synnytyksen jälkeen aikuisilla apinoilla ja kolmessa kuukaudessa poikasilla; IgM-tasot poikasilla, jotka olivat altistuneet belimumabille *in utero*, korjaantuivat kuuden kuukauden ikään mennessä.

Vaikutuksia koiraan ja naaraan hedelmällisyyteen arvioitiin apinoilla kuusi kuukautta kestäneissä toistuvan annoksen toksikologisissa tutkimuksissa, joissa belimumabia annettiin enintään 50 mg/painokg. Hoidosta aiheutuvia muutoksia ei havaittu koiraiden eikä naaraiden lisääntymiselimissä sukukypsillä eläimillä. Epävirallinen kuukautiskierron arviointi ei osoittanut belimumabiin liittyviä muutoksia.

Koska belimumabi on monoklonaalinen vasta-aine, genotoksisuustutkimuksia ei ole tehty. Karsinogeenisuustutkimuksia tai hedelmällisyytutkimuksia (koirailla tai naarailla) ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiinihydrokloridi
Histidiini
Histidiinimonohydrokloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Benlysta esitäytettyä kynää voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C: n lämpötilassa enintään 12 tunnin ajan. Esitäytetty kynä on suojattava valolta ja hävitettävä, jos sitä ei käytetä 12 tunnin kuluessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml liuosta esitäytetyssä kynässä, jossa on tyypin 1 lasiruisku ja kiinteä neula (ruostumatonta terästä).

Saatavana pakkauksissa, joissa on 1 tai 4 esitäytettyä kynää, sekä monipakkauksessa, jossa on 12 esitäytettyä kerta-annoskynää (3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitäytettyä kynää).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteen lopussa on kattavat ohjeet Benlystan antamisesta ihon alle esitäytetyllä kynällä (ks. Vaiheittaiset käyttöohjeet).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/700/003 1 esitäytetty kynä

EU/1/11/700/004 4 esitäytettyä kynää

EU/1/11/700/005 12 (3 x 4) esitäytettyä kynää (monipakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.7.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.2.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 200 mg belimumabia.

Belimumabi on humaaninen monoklonaalinen IgG1 λ -vasta-aine, joka valmistetaan nisäkässolulinjassa (NS0) käyttäen rekombinantti-DNA-teknologiaa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,1 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku (injektio).

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä liuos, jonka pH on 6 ja osmolaliteetti 270–320 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Benlysta on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuispotilaille, joilla on hyvin aktiivinen autovasta-ainepositiivinen systeeminen lupus erytematosus (SLE) (esim. positiivinen anti-dsDNA ja alhainen komplementti) huolimatta tavanomaisesta hoidosta (ks. kohta 5.1).

Benlysta on tarkoitettu aktiivisen SLE-nefriitin hoitoon aikuispotilaille, yhdessä immunosuppressiivisten tukihoidojen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

SLE:n diagnoosiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin pitää aloittaa ja valvoa Benlysta-hoito. Suositellaan, että ensimmäinen ihon alle annettava Benlysta-injektio annetaan terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa olosuhteissa, joissa on riittävät valmiudet yliherkkyyssreaktioiden hoitoon tarvittaessa. Terveystieteiden ammattilaisen on tarjottava asianmukaista opastusta ihonalaisessa pistotekniikassa ja kerrottava yliherkkyyssreaktioiden oireista ja löydöksistä (ks. kohta 4.4). Potilas voi injisoida lääkkeen itse, tai potilaasta huolehtiva henkilö voi antaa Benlystan, kun terveydenhuollon ammattilainen on todennut sen asianmukaiseksi.

Annostus

SLE

Suosittelun annos on 200 mg kerran viikossa ihon alle. Annostelu ei perustu painoon (ks. kohta 5.2). Potilaan tilaa tulee arvioida jatkuvasti. Benlysta-hoidon lopettamista on harkittava, jos taudin hallinnassa ei ole tapahtunut paranemista kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

SLE-nefriitti

Potilailla, jotka aloittavat aktiivisen SLE-nefriitin hoidon Benlystalla, suositeltu annostus on 400 mg annos (kaksi 200 mg injeksiota) kerran viikossa 4 annoksen ajan ja sen jälkeen 200 mg kerran viikossa. Potilaille, jotka jatkavat aktiivisen SLE-nefriitin hoitoa Benlystalla, suositeltu annostus on 200 mg kerran viikossa. Benlysta on käytettävä yhdessä kortikosteroidien ja mykofenolaatin tai syklofosfamidin kanssa induktioon tai mykofenolaatin tai atsatiopriinin kanssa ylläpitohoitoon. Potilaan tilaa tulee arvioida jatkuvasti.

Väliin jääneet annokset

Jos annos jää väliin, on suositeltavaa antaa se mahdollisimman pian. Sen jälkeen potilas voi jatkaa annostelua tavanomaisena lääkkeenottopäivänä tai aloittaa uuden aikataulun siitä päivästä, jolloin hän sai väliin jääneen annoksen.

Suunnitellun lääkkeenottopäivän muuttaminen

Jos potilas haluaa muuttaa suunniteltua lääkkeenottopäivää, uusi annos voidaan ottaa haluttuna viikonpäivänä. Sen jälkeen potilas voi jatkaa uutta aikatauluaan kyseisestä päivästä, vaikka annosväli olisi tilapäisesti tavanomaista lyhyempi.

Siirtyminen laskimoon annettavasta hoidosta ihonalaiseen antoon

SLE

Jos SLE-potilas siirtyy laskimoon annettavasta Benlysta-hoidosta ihonalaiseen antoon, ensimmäinen ihonalainen injektio on annettava 1–4 viikkoa viimeisen laskimoannoksen jälkeen (ks. kohta 5.2).

SLE-nefriitti

Jos SLE-nefriittipotilas siirtyy laskimoon annettavasta Benlysta-hoidosta ihonalaiseen antoon, ensimmäinen ihonalainen injektio (200 mg annos) on suositeltavaa antaa 1–2 viikkoa viimeisen laskimoannoksen jälkeen. Siirtyminen voidaan toteuttaa milloin tahansa sen jälkeen, kun potilas on saanut ensimmäiset 2 laskimoannosta (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tutkimustietoa Benlystan käytöstä ≥ 65 -vuotiailla potilailla on rajallisesti (ks. kohta 5.1). Benlysta on käytettävä varoen iäkkäillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Belimumabia on tutkittu vain pienellä määrällä munuaisten vajaatoimintaa sairastavia SLE-potilaita. Olemassa olevan tiedon perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoa ei ole vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta tällä lääkkellä, joten varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Benlystaa ei ole tutkittu erikseen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminta potilailla annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

SLE

Esitäftetyllä ruiskulla ihon alle annettavaa Benlystaa ei ole arvioitu 5 – < 18-vuotiailla potilailla. Näille potilaille suositellaan esitäftetyllä kynällä ihon alle annettavaa Benlystaa. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta käytettäessä Benlysta esitäftettyä ruiskua.

Ihon alle annettavan Benlystan turvallisuutta ja tehoa alle 5 vuoden ikäisten tai alle 15 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

SLE-nefriitti

Ihon alle annettavan Benlystan turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Esitäftettyä ruiskua saa käyttää vain ihonalaiseen injektioon. Suositellut injektio kohdat ovat vatsa ja reisi. Kun potilas pistää samalle alueelle, häntä on neuvottava käyttämään eri injektio kohtaa joka pistoskerralla; lääkettä ei saa injisoida alueelle, jossa iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut. Kun 400 mg annos annetaan samaan kohtaan, injektiot (2 erillistä 200 mg injektiota) on suositeltavaa antaa vähintään 5 cm (noin 2 tuuman) päähän toisistaan.

Pakkausselosteen lopussa on kattavat ohjeet Benlystan antamisesta ihon alle esitäftetyllä ruiskulla (ks. Vaiheittaiset käyttöohjeet).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Benlystaa ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä eikä sitä suositella käytettäväksi potilaille, joilla on:

- vaikea aktiivinen keskushermostolupus
- HIV
- hepatiitti B tai C, joko nyt tai aikaisemmin sairastettu
- hypogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) tai IgA-puutos (IgA < 10 mg/dl)

- aikaisemmin tehty suuri elinsiirto tai hematopoeettinen kantasolu-/luuydinsiirto tai munuaissiirto

Samanaikainen käyttö B-soluihin kohdistetun hoidon kanssa

Saatavilla oleva tieto ei tue Benlystan käyttöä yhdistelmänä rituksimabin kanssa SLE-potilailla (ks. kohta 5.1). On noudatettava varovaisuutta, jos Benlystaa annetaan samanaikaisesti muiden B-soluihin kohdistettujen hoitojen kanssa.

Yliherkkyys

Benlystan anto ihon alle tai laskimoon voi johtaa yliherkkyysreaktioihin, jotka voivat olla vaikeita ja johtaa kuolemaan. Vaikean reaktion sattuessa Benlystan antaminen on keskeytettävä ja annettava asianmukaista lääkettä (ks. kohta 4.2). Yliherkkyysreaktion riski on suurin kahden ensimmäisen annoksen yhteydessä; riski on kuitenkin huomiotava jokaisen antokerran yhteydessä. Potilaat, joilla on ollut aikaisemmin useita lääkeallergioita tai merkittäviä yliherkkyksiä, voivat olla muita alttiimpia saamaan tämän reaktion. Oireiden asianmukaisen ensihoidon jälkeen on myös havaittu kliinisesti merkittävien reaktioiden uusiutumista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia lääkkeen antopäivänä ja useina sitä seuraavina päivinä. Heille on kerrottava yliherkkyysreaktioon viittaavat merkit ja oireet ja siitä, että oireet voivat uusiutua. Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos he kokevat näitä oireita. Pakkausseloste on annettava potilaalle. Viivästyneitä, ei-akuutteja yliherkkyysreaktioita on havaittu, ja oireina oli esim. ihottuma, pahoinvointi, väsymys, lihaskipu, päänsärky ja kasvojen turvotus.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin laskimoon, vakavia infuusio- ja yliherkkyysreaktioita olivat mm. anafylaktinen reaktio, bradykardia, hypotensio, angioedeema ja dyspnea. Ks. Benlysta kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteyhteenveto (kohta 4.4).

Infektiot

Belimumabin vaikutusmekanismi saattaa suurentaa infektioiden, myös opportunisti-infektioiden, kehittymisen riskiä SLE:tä sairastavilla aikuisilla ja lapsilla, ja nuoremmilla lapsilla riski voi olla suurentunut. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli vastaava Benlysta- ja lumelääkeryhmissä; kuolemaan johtaneita infektioita (kuten pneumonia ja sepsis) esiintyi kuitenkin useammin Benlystaa kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Pneumokokkrokotusta tulisi harkita ennen Benlysta-hoidon aloittamista. Benlystaa ei saa aloittaa potilailla, joilla on aktiivisia vakavia infektioita (mukaan lukien vakavat krooniset infektiot). Lääkäreiden on noudatettava varovaisuutta ja arvioitava huolellisesti ovatko hyödyt riskejä suuremmat harkitessaan Benlystan käyttöä potilailla, joilla on aikaisemmin ollut toistuvia infektioita. Lääkäreiden on kehoitettava potilaita olemaan yhteydessä terveydenhuollonyksikköön, jos heille kehittyy infektion oireita. Potilaita, jotka saavat infektion Benlysta-hoidon aikana on seurattava tarkoin. Lisäksi on harkittava tarkoin immunosuppressiivisen hoidon, mukaan lukien Benlystan, keskeyttämistä, kunnes infektio on parantunut. Benlystan käyttöön liittyvistä riskeistä potilailla, joilla on aktiivinen tai latentti tuberkuloosi, ei ole tietoa.

Masennus ja itsetuhoisuus

Laskimonsisäistä ja ihonalaista annostelua käyttäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa psyykkisiä häiriöitä (masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä, mukaan lukien itsemurhat) ilmoitettiin useammin Benlysta-valmistetta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Ennen Benlysta-hoidon aloittamista, lääkärin tulisi arvioida masennuksen ja itsemurhan riski ottaen huomioon potilaan anamneesi ja psyykinen nykytila, ja potilaiden seurantaa tulisi jatkaa hoidon aikana. Lääkärin on kehoitettava potilaita (ja tarvittaessa heitä hoitavia henkilöitä) ottamaan yhteyttä

hoitavaan terveydenhuollon ammattilaiseen, jos potilaalla ilmenee uusia psyykkisiä oireita tai aiemmat oireet pahenevat. Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla esiintyy tällaisia oireita.

Vaikeat ihon haittavaikutukset

Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Potilaille on kerrottava SJS:n ja TEN:n merkeistä ja oireista, ja heitä tulee seurata tarkasti ihoreaktioiden varalta. Benlysta-hoito on lopetettava välittömästi ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa, jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu. Benlysta-hoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen, jos potilaalle on kehittynyt Benlystan käytön yhteydessä SJS tai TEN.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu potilailla, jotka saavat Benlysta-hoitoa SLE-tautiin. Lääkäreiden on oltava tietoisia erityisesti niistä PML:aan viittaavista oireista, joita potilaat eivät välttämättä huomaa (kuten kognitiiviset, neurologiset tai psykiatriset oireet tai löydökset). Potilaita on tarkkailtava tällaisten uusien tai pahenevien oireiden tai löydösten varalta ja jos näitä ilmenee, potilaan lähettämistä neurologille tai sopivia toimenpiteitä PML:n diagnosoimiseksi on harkittava, kuten kliinisesti indikoitu. Jos PML:aa epäillään, immunosuppressiivinen hoito, mukaan lukien Benlysta, on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML on vahvistettu, immunosuppressiivinen hoito, mukaan lukien Benlysta, on lopetettava.

Immunisaatio

Eläviä rokotteita ei pidä antaa 30 vuorokauden aikana ennen Benlysta-hoidon aloittamista eikä Benlysta-hoidon aikana, koska kliinistä turvallisuutta ei ole vahvistettu. Ei ole tietoa välillisestä infektion tarttumisesta elävää rokotetta saaneesta henkilöstä Benlysta-hoitoa saavalle potilaalle.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi belimumabi voi häiritä immunisaatiovasteita. Pienessä tutkimuksessa arvioitiin immuunivastetta 23-valenttiselle pneumokokkrokotteelle. Tutkimuksessa immuunivaste eri serotypeille oli kuitenkin rokotuksen antohetkellä samankaltainen Benlysta-valmistetta saaneilla SLE-potilailla ja SLE-potilailla, jotka saivat tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa. Ei ole riittävästi tietoa, jotta voidaan tehdä muita rokotteita koskevia johtopäätöksiä.

Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että Benlysta ei vaikuta merkittävästi kykyyn säilyttää ennen Benlysta-hoitoa saatujen immunisaatioiden suojaava immuunivaste. Alatutkimuksessa pienellä joukolla potilaita, jotka olivat aikaisemmin saaneet joko tetanus-, pneumokokki- tai influenssarokotuksen, titterit olivat suojaavalla tasolla Benlysta-hoidon jälkeenkin.

Pahanlaatuiset taudit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Immuunivastetta muuntavat lääkevalmisteet, myös Benlysta, voivat suurentaa pahanlaatuisten tautien riskiä. Varovaisuutta suositellaan, kun harkitaan Benlysta-hoitoa potilaille, joilla on ollut pahanlaatuisia sairauksia, tai hoidon jatkamista potilailla, joille kehittyy pahanlaatuinen tauti. Potilaita, joilla on ollut pahanlaatuinen kasvain viimeisten viiden vuoden aikana, ei ole tutkittu. Poikkeuksena potilaat, joilla on ihon tyvisolu- tai levyepiteelisolusyöpä tai kohdunkaulansyöpä, joka on saatu joko kokonaan poistettua tai muuten hoidettua asianmukaisesti.

Polysorbaatti 80 -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaatti 80:tä (ks. kohta 2). Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Joidenkin CYP450-entsyymien muodostuminen on estynyt tiettyjen sytokiinien määrän lisääntymisen takia kroonisen tulehduksen aikana. Ei tiedetä, voisiko belimumabi olla epäsuora sytokiinimodulaattori. Riskiä belimumabin aiheuttamalle epäsuoralle CYP-aktiivisuuden vähentymiselle ei voida sulkea pois. Terapeuttista seuranta on harkittava, kun belimumabi-lääkitys aloitetaan tai lopetetaan potilailla, joita on hoidettu CYP-substraateilla, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jolloin annos on yksilöllisesti säädetty (esim. varfariini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Benlysta-hoidon aikana ja vähintään neljän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Benlystan käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Lukuun ottamatta odotettua farmakologista vaikutusta, ts. B-solujen määrän alenemista, apinoilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Benlysta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty ole suurempi kuin mahdollinen sikiölle koituva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Benlysta ihmisillä äidinmaitoon tai imeytyykö se systeemisesti suun kautta otettuna. Belimumabia kuitenkin havaittiin naarasapinoiden maidosta, kun ne olivat saaneet belimumabia 150 mg/painokg kahden viikon välein.

Koska äidin vasta-aineet (IgG) erittyvät äidinmaitoon, suositellaan, että päätetään, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Benlysta-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Belimumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Vaikutusta koiraiden ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole tutkittu järjestelmällisesti eläimillä tehtävissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Belimumabin farmakologian perusteella valmisteen ei oleteta heikentävän näitä kykyjä. Potilaan kliininen tila ja Benlystan haittavaikutusprofiili on suositeltavaa pitää mielessä harkittaessa potilaan kykyä suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Belimumabin turvallisuutta SLE-potilailla on arvioitu kolmessa ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joissa valmistetta annettiin laskimoon, yhdessä myöhemmässä alueellisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon, yhdessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin ihon alle, ja kahdessa markkinoilletulon jälkeen toteutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon. Turvallisuutta aktiivista SLE-nefriittiä sairastavilla potilailla on arvioitu yhdessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon.

Seuraavassa taulukossa esitetyt tiedot kuvaavat altistusta 674 SLE-potilaalla kolmessa, ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ja 470 potilaalla myöhemmin tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa Benlystaa annettiin laskimoon (10 mg/painokg 1 tunnin ajan päivinä 0, 14, 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein 52 viikkoon asti) ja 556 SLE-potilaan altistusta ihon alle annetulle Benlystalle (200 mg kerran viikossa enimmillään 52 viikon ajan). Kuvatut turvallisuustiedot sisältävät joidenkin SLE-potilaiden osalta tietoa 52 viikon jälkeiseltäkin ajalta. Tiedot kuvaavat lisäaltistusta 224 potilaalla, joilla oli aktiivinen SLE-nefriitti ja jotka saivat Benlystaa laskimoon (10 mg/painokg enimmillään 104 viikon ajan). Tiedot markkinoille tulon jälkeen saaduista raporteista on otettu mukaan.

Suurin osa potilaista sai samanaikaisesti myös yhtä tai useampaa seuraavista SLE-hoidoista: kortikosteroidit, immuunivasteen muuntajat, malarialääkkeet, ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet.

Haittavaikutuksia raportoitiin 84 %:lla Benlystaa saaneista potilaista ja 87 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli (≥ 5 %:lla Benlystaa ja tavanomaista hoitoa saaneista SLE-potilaista ja ≥ 1 % useammin kuin plaseboa saaneilla potilailla) nasofaryngiitti. 7 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutusten vuoksi Benlysta-ryhmässä ja 8 % plaseboa saaneiden ryhmässä.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (> 5 % potilaista, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti, ja jotka saivat Benlystaa + tavanomaista hoitoa) olivat ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio ja vyöruusu. Haittavaikutusten vuoksi hoidon lopetti 12,9 % potilaista Benlysta-ryhmässä ja 12,9 % plaseboryhmässä.

Vaikeat ihon haittavaikutukset: Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luokitellaan alla MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydenluokka on ilmoitettu sen mukaan, kummalla lääkekuudolla se on suurempi.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot ¹	Hyvin yleinen	Bakteeri-infektiot, esim. keuhkoputkitulehdus, virtsatieinfektio
	Yleinen	Virusgastroenteriitti, faryngiitti, nasofaryngiitti, virusperäinen ylähengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Yleinen	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyyssreaktiot ²
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
	Harvinainen	Viivästyneet, ei-akuutit yliherkkyyssreaktiot
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Itsemurhakäyttäytyminen, itsemurha-ajatukset
Hermosto	Yleinen	Migreeni
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot ³ , nokkosihottuma, ihottuma
	Melko harvinainen	Angioedeema
	tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot ² , kuume

¹ Katso lisätietoja kohdista 'Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus' ja 4.4 'Infektiot'.

² 'Yliherkkyyssreaktiot' kattaa joukon termejä, mm. anafylaksian, ja se voi ilmetä monina erilaisina oireina mukaan lukien hypotensio, angioedeema, urtikaria tai muut ihottumat, pruritus ja dyspnea. 'Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot' kattaa joukon termejä ja voi ilmetä monina erilaisina oireina, kuten bradykardiana, myalgiana, päänsärkynä, ihottumana, urtikariana, kuumeena, hypotensiona, hypertensiona, huimauksena ja artralgiانا. Koska merkit ja oireet ovat samanlaisia, ei ole aina mahdollista erottaa toisistaan yliherkkyyssreaktioita ja infuusion tai injektion antoon liittyviä systeemisiä reaktioita.

³ Koskee vain ihon alle annettavaa lääkeainetta.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot on yhdistetty kolmesta ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin laskimoon annettavaa valmistetta (ainoastaan laskimoon annettu annos 10 mg/painokg), sekä tutkimuksesta, jossa käytettiin ihon alle annettavaa valmistetta. 'Infektioiden' ja

'Psykkisten häiriöiden' kohdalla esitetään tietoja myös markkinoilletulon jälkeen toteutetusta tutkimuksesta.

Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot ja yliherkkyyssreaktiot: Infuusioon tai injektioon liittyviä systeemisiä reaktioita ja yliherkkyyttä havaittiin yleensä antopäivänä, mutta akuutteja yliherkkyyssreaktioita voi ilmaantua myös useiden lääkkeenantoa seuraavien päivien aikana. Potilaat, joilla on ollut aikaisemmin useita lääkeallergioita tai merkittäviä yliherkkyyssreaktioita, voivat olla muita alttiimpia saamaan tämän reaktion.

Kun valmistetta annettiin laskimoon, infuusioreaktioiden ja yliherkkyyssreaktioiden ilmaantuvuus 3 vrk kuluessa infuusion jälkeen oli Benlysta-ryhmässä 12 % ja plaseboryhmässä 10 %. Benlystaa saaneista 1,2 % ja plaseboa saaneista 0,3 % joutui lopettamaan hoidon lopullisesti.

Kun valmistetta annettiin ihon alle, injektioireaktioiden ja yliherkkyyssreaktioiden ilmaantuvuus 3 vrk kuluessa lääkkeenannon jälkeen oli Benlysta-ryhmässä 7 % ja plaseboryhmässä 9 %. Ihon alle annettuun Benlystaan liittyneitä, kliinisesti merkittäviä yliherkkyyssreaktioita, jotka vaativat hoidon lopullista lopettamista, ilmoitettiin Benlysta-ryhmässä 0,2 %:lla potilaista. Plaseboa saaneilla potilailla niitä ei esiintynyt lainkaan.

Infektiot: Infektioiden kokonaisilmaantuvuus rekisteröintiä edeltävissä SLE-tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin laskimoon tai ihon alle, oli sekä Benlysta- että plaseboryhmässä 63 %. Infektioita, joita oli vähintään 3 %:lla Benlysta-potilaista ja vähintään 1 % useammin kuin plaseboa saaneilla potilailla, olivat virusperäiset ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkitulehdus ja bakteeriperäiset virtsatieinfektiot. Vakavia infektioita ilmeni 5 %:lla potilaista sekä Benlysta- että plaseboryhmässä; näistä vakavia opportunisti-infektioita oli Benlysta-ryhmässä 0,4 % ja plaseboryhmässä 0 %. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita infektioita oli 0,7 %:lla Benlysta-potilaista ja 1,5 %:lla plasebopotilaista. Jotkut infektiot olivat vaikeita tai kuolemaan johtaneita.

Tietoja pediatriisilla SLE-potilailla havaituista infektioista löydät alla olevasta kohdasta "Pediatriiset potilaat".

SLE-nefriittitutkimuksessa potilaat saivat ennestään tavanomaista hoitoa (ks. kohta 5.1). Infektioiden yleinen ilmaantuvuus oli 82 % Benlystaa saaneilla potilailla ja 76 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Vakavia infektioita esiintyi 13,8 %:lla Benlystaa saaneista potilaista ja 17,0 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita esiintyi 0,9 %:lla Benlystaa saaneista (2/224) ja 0,9 %:lla plaseboa saaneista (2/224) potilaista.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 52 viikkoa kestäneessä, markkinoilletulon jälkeisessä SLE-turvallisuustutkimuksessa (BEL115467) arvioitiin kuolleisuutta ja tiettyjä haittavaikutuksia aikuisilla. Vakavia infektioita esiintyi 3,7 %:lla potilaista, jotka saivat Benlystaa (10 mg/painokg laskimoon) verrattuna 4,1 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita (kuten pneumonia ja sepsis) kuitenkin esiintyi 0,45 %:lla (9/2002) Benlystalla hoidetuista potilaista verrattuna 0,15 %:iin (3/2001) lumelääkettä saaneista potilaista, kun taas kokonaiskuolleisuus-ilmaantuvuus oli 0,50 % (10/2002) verrattuna 0,40 %:iin (8/2001). Suurin osa kuolemaan johtaneista infektioista ilmeni Benlysta-hoidon ensimmäisten 20 viikon aikana.

Psykkiset häiriöt: Ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuissa kliinisissä SLE-tutkimuksissa, joissa Benlysta-valmistetta annettiin laskimoon, vakavia psykiatrisia tapahtumia ilmoitettiin 1,2 %:lla (8/674) 10 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,4 %:lla (3/675) plaseboa saaneista potilaista. Vakavaa masennusta ilmoitettiin 0,6 %:lla (4/674) 10 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,3 %:lla (2/675) plaseboa saaneista potilaista. Benlysta-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin kaksi itsemurhaa (joista yksi 1 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneella potilaalla).

Markkinoilletulon jälkeisessä SLE-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia psykiatrisia tapahtumia 1,0 %:lla (20/2002) Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,3 %:lla (6/2001) plaseboa saaneista potilaista. Vakavaa masennusta ilmoitettiin 0,3 %:lla (7/2002) Benlysta-valmistetta saaneista ja < 0,1 %:lla (1/2001) plaseboa saaneista potilaista. Vakavien itsemurha-ajatusten, vakavan

itsemurhakäyttäytymisen ja ei-itsemurhahakuisen itsensä vahingoittamisen kokonaisilmaantuvuus oli 0,7 % (15/2002) Benlysta-valmistetta saaneilla ja 0,2 % (5/2001) plaseboryhmässä. Kummassakaan ryhmässä ei ilmoitettu yhtään itsemurhaa.

Yllä mainituista SLE-tutkimuksista, joissa valmistetta annettiin laskimoon, ei suljettu pois potilaita, joilla oli anamneesissa psyykkisiä häiriöitä.

Kliinisestä SLE-tutkimuksesta, jossa valmistetta annettiin ihon alle, suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa psyykkisiä häiriöitä. Tässä tutkimuksessa vakavia psykiatrisia tapahtumia ilmoitettiin 0,2 %:lla (1/556) Benlysta-valmistetta saaneista eikä yhdelläkään plaseboa saaneella. Kummassakaan ryhmässä ei ilmoitettu vakavia masennukseen liittyviä tapahtumia eikä itsemurhia.

Leukopenia: Leukopeniaa raportoitiin haittatapahtumana SLE-potilailla Benlysta-ryhmässä 3 %:lla potilaista ja plaseboryhmässä 2 %:lla.

Injektiokohdan reaktiot: SLE-tutkimuksessa, jossa käytettiin ihon alle annettavaa valmistetta, injeksiokohdan reaktioiden yleisyys oli Benlysta-ryhmässä 6,1 % (34/556) ja plaseboryhmässä 2,5 % (7/280). Nämä injeksiokohdan reaktiot (yleisimmin kipu, punoitus, hematooma, kutina ja kovettuma) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Valtaosa ei vaatinut lääkehoidon lopettamista.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia potilaita koskeva haittavaikutusprofiili perustuu yhteen tutkimukseen, jossa lääke annettiin ihon alle ja yhteen tutkimukseen, jossa lääke annettiin laskimoon.

52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 25 pediatria SLE-potilasta (10–17-vuotiaita) sai Benlysta-valmistetta ihon alle annoksina, jotka vastasivat aikuisten altistusta (200 mg painon mukaan määritetyin väliajoin taustalla olevien muiden lääkitysten lisänä). Tutkimuksessa todettiin turvallisuusprofiilin olevan Benlysta-valmistetta ihon alle saavilla pediatria potilailla yhdenmukainen belimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

52 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa 53 SLE-potilasta (6–17-vuotiaita) sai Benlysta-valmistetta (10 mg/painokg laskimoon päivinä 0, 14, 28 ja sen jälkeen 28 päivän välein, taustalla olevien muiden lääkitysten lisänä). Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu 12-vuotiaiden tai sitä vanhempien pediatria populaatiossa (n = 43). Turvallisuustietoja alle 12-vuotiaista lapsista (n = 10) on niukasti.

Infektiot

5–11-vuotiaiden ryhmä: infektiota ilmoitettiin kahdeksalla 10:stä Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja kaikilla kolmella lumelääkettä saaneella potilaalla. Vakavia infektiota ilmoitettiin yhdellä 10:stä Benlysta valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja kahdella kolmesta lumelääkettä saaneesta potilaasta (ks. kohta 4.4).

12–17-vuotiaiden ryhmä: infektiota ilmoitettiin 22:lla 43:sta Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja 25:llä 37:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Vakavia infektiota ilmoitettiin kolmella 43:sta Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta ja kolmella 37:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Avoimessa jatkovaiheessa oli yksi kuolemaan johtanut infektio Benlysta-valmistetta laskimoon saaneella potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Benlystan yliannostuksesta on vain vähän kliinisiä kokemuksia. Yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat olleet yhdenmukaisia belimumabin odotettujen haittavaikutuksien kanssa.

Ihmisille on annettu kaksi enintään 20 mg/painokg annosta 21 vuorokauden välein laskimonsisäisenä infuusiona ilman, että haittavaikutuksia olisi ilmaantunut useammin tai että ne olisivat olleet vaikeampia kuin annoksilla 1, 4 tai 10 mg/painokg.

Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa potilasta on seurattava tarkoin ja asianmukaista tukihoitoa on annettava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG04

Vaikutusmekanismi

Belimumabi on humaanin, monoklonaalinen IgG1 λ -vasta-aine, joka on spesifinen liukoosille ihmisen B-lymfosyyttiä stimuloivalle proteiinille (BLyS, käytetään myös nimityksiä BAFF ja TNFSF13B). Belimumabi estää liukoosin BLySin, joka on välttämätön tekijä B-solun eloonjäämiselle, sitoutumisen sen reseptoreihin B-soluissa. Belimumabi ei sitoudu suoraan B-soluihin vaan BLySiin. Näin belimumabi estää B-solujen (myös autoreaktiivisten B-solujen) eloonjäämistä ja vähentää B-solujen erilaistumista immunoglobuliinia tuottaviksi plasmak soluiksi.

SLE-potilailla ja muilla autoimmuunitauteja sairastavilla BLyS-tasot ovat koholla. Plasman BLyS-tason ja SLE-taudin aktiivisuuden välillä on yhteys. BLyS-tasojen suhteellista merkitystä SLE:n patofysiologialle ei ymmärretä täysin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Viikon 52 kohdalla IgG-mediaanipitoisuudet pienenevät Benlystaa saaneiden SLE-potilaiden ryhmässä 11 %, kun taas plaseboryhmässä ne suurenevät 0,7 %.

Potilailla, joilla oli anti-dsDNA-vasta-aineita lähtötilanteessa, näiden vasta-aineiden mediaani pieneni Benlysta-ryhmässä 56 %:lla ja plaseboryhmässä 41 %:lla viikon 52 kohdalla. Potilaista, joilla oli anti-dsDNA-vasta-aineita lähtötilanteessa, anti-dsDNA-negatiivisiksi muuttui viikkoon 52 mennessä Benlysta-ryhmässä 18 % ja plaseboryhmässä 15 %.

SLE-potilailla, joiden komplementtitasot olivat alhaisia, havaittiin C3:n normalisoitumista 42 %:lla ja C4:n normalisoitumista 53 %:lla Benlysta-potilaista viikkoon 52 mennessä. Plasebopotilailla vastaavat luvut olivat 21 % ja 20 %.

Benlysta vähensi merkittävästi verenkierron kaikkia, transitionaalisia, naiiveja ja SLE-B-soluja sekä plasmak soluja viikon 52 kohdalla. Naiivien ja transitionaalisten B-solujen sekä SLE-B-soluryhmän vähenemistä havaittiin jo viikolla 8. Muistisolujen määrä suureni aluksi ja pieneni vähitellen lähtötasoa kohti viikkoon 52 mennessä.

B-solu- ja IgG-vastetta laskimoon annetulle Benlysta-pitkäaikaishoidolle arvioitiin kontrolloimattomassa SLE-jatkotutkimuksessa. Seitsemän ja puolen vuoden hoidon jälkeen (mukaan lukien 72 viikon päätutkimus), B-solujen alaryhmissä havaittiin huomattavaa ja pitkäkestoista vähenemistä, jolloin naiivien B-solujen vähenemisen mediaani oli 87 %, muisti-B-solujen 67 %,

aktivoituneiden B-solujen 99 % ja plasmasolujen 92 % yli seitsemän vuoden hoidon jälkeen. Noin seitsemän vuoden jälkeen IgG-arvojen havaittiin pienenevän 28 % (mediaani), ja 1,6 %:lla tutkittavista IgG-arvot laskivat alle 400 mg/dl. Tutkimuksen aikana raportoitujen haittatapahtumien ilmaantuvuus pysyi yleensä vakaana tai vähentyi.

Potilailla, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti, esiintyi Benlysta-hoidon (10 mg/painokg laskimoon) tai plasebohoidon jälkeen seerumin IgG-pitoisuuksien suurenemista, johon liittyi proteinurian väheneminen. Benlysta-ryhmässä havaittiin plaseboon verrattuna vähäisempää seerumin IgG-pitoisuuksien suurenemista, mikä oli odotettavissa belimumabin tunnetun mekanismin perusteella. Viikon 104 kohdalla IgG-arvon prosentuaalinen mediaanisuurenema lähtötilanteesta oli Benlysta-ryhmässä 17 % ja plaseboryhmässä 37 %. Autovasta-aineiden väheneminen, komplementtitasojen suureneminen ja verenkierron B-solujen kokonaismäärän ja B-solualaryhmien pieneneminen vastasi SLE-tutkimuksissa tehtyjä havaintoja.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin 6–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille, ja yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin 10–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille, farmakodynaaminen vaste oli yhdenmukainen aikuisia koskevien tietojen kanssa (ks. kohta 4.2).

Immunogeenisuus

Ihonalaista valmistemuotoa arvioineessa tutkimuksessa tutkittiin yli 550 aikuisen SLE-potilaan seeruminäytteet. Niissä ei havaittu belimumabivasta-aineita ihonalaisen belimumabi 200 mg -hoidon aikana eikä sen jälkeen. Belimumabivasta-aineita ei havaittu SLE-nefriittitutkimuksessa, jossa 224 aikuispotilasta sai Benlysta 10 mg/kg laskimoon.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin 6–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille (n = 53), ja yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin 10–17-vuotiaille pediatriksille SLE-potilaille (n = 25), yhdellekään potilaalle ei kehittynyt belimumabivasta-aineita (ks. kohta 4.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

SLE

Injektio ihon alle

Ihon alle annettavan Benlystan tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa, 52 viikon pituisessa vaiheen III tutkimuksessa (HGS1006-C1115; BEL112341) 836 aikuispotilaalla, joilla oli kliininen SLE-diagnoosi American College of Rheumatology -luokituksen kriteerien mukaan. Soveltuvilla potilailla oli aktiivinen SLE-tauti, määritelmänä seulontavaiheen SELENA-SLEDAI-pisteet ≥ 8 ja tumavasta-aine (ANA tai anti-dsDNA) positiivinen (ANA-titteri $\geq 1:80$ ja/tai positiivinen anti-dsDNA [≥ 30 yksikköä/ml]). Potilailla oli vakiintunut SLE-lääkehoito (tavanomainen hoito), johon kuului joitakin seuraavista (yksin tai yhdistelmänä): kortikosteroideja, malarialääkkeitä, NSAID-lääkkeitä tai muita immunosuppressantteja. Potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen keskushermostolupus tai vaikea aktiivinen SLE-nefriitti, suljettiin pois tutkimuksesta.

Tämä tutkimus toteutettiin Yhdysvalloissa, Etelä-Amerikassa, Euroopassa ja Aasiassa. Potilaiden mediaani-ikä oli 37 v (vaihteluväli: 18–77 vuotta), ja valtaosa (94 %) oli naisia. Peruslääkityksenä oli kortikosteroideja (86 %; $> 7,5$ mg/vrk prednisonia vastaava hoito 60 %), immunosuppressantteja (46 %) ja malarialääkkeitä (69 %). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 200 mg belimumabia tai plaseboa ihon alle kerran viikossa 52 viikon ajan.

Alkutilanteessa 62,2 %:lla potilaista tauti oli erittäin aktiivinen (SELENA-SLEDAI-asteikko ≥ 10), 88 %:lla potilaista oli tautia limakalvoissa, 78 %:lla luustossa, lihaksissa ja sidekudoksessa, 8 %:lla veressä, 12 %:lla munuaisissa ja 8 %:lla verisuonistossa.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli yhdistelmämuuttuja (SLE Responder Index; SLE-vasteindeksi), jossa vasteen määritelmänä oli kaikkien seuraavien kriteerien täytyminen viikon 52 kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen:

- ≥ 4 pisteen aleneminen SELENA-SLEDAI-asteikolla, ja
- ei uusia pisteitä BILAG A -kohde-elinasteikolla (British Isles Lupus Assessment Group) tai kaksi uutta pistettä BILAG B -kohde-elinasteikolla, ja
- ei huononemista ($< 0,30$ pisteen kasvua) PGA-asteikolla (Physician's Global Assessment)

SLE-vasteindeksi mittaa SLE-taudin aktiivisuuden lievittymistä, johon ei liity minkään elinjärjestelmän toiminnan eikä potilaan yleisvoinnin huononemista.

Taulukko 1. Vaste viikon 52 kohdalla

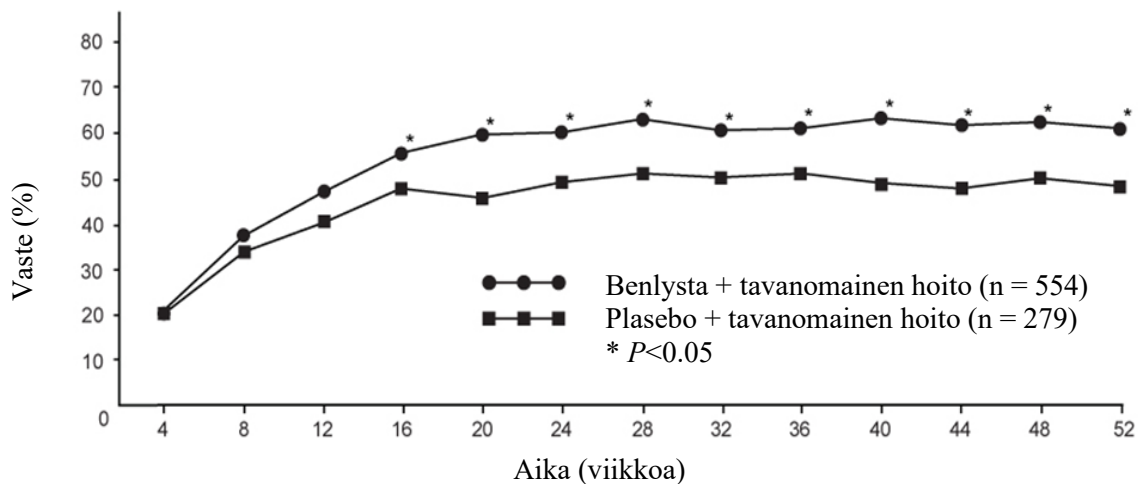
Vaste ¹	Plasebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg viikossa (n = 554)
SLE-vasteindeksi	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Ero plaseboon verrattuna		12,98 %
Vetosuhde (OR; 95 % lv) vs. plasebo		1,68 (1,25; 2,25)
SLE-vasteindeksin osatekijät		
Niiden potilaiden osuus, joilla SELENA-SLEDAI laski ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Niiden potilaiden osuus, joiden BILAG-indeksi ei huonontunut	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Niiden potilaiden osuus, joiden PGA-indeksi ei huonontunut	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹Analyyseistä poissuljettiin kaikki tapaukset joista puuttui minkä tahansa osatekijän arviointi lähtötilanteessa (1 plasebo, 2 Benlysta).

²Kaikki potilaat saivat tavanomaista hoitoa.

Hoitoryhmien väliset erot olivat havaittavissa viikkoon 16 mennessä ja säilyivät viikkoon 52 asti (Kuva 1).

Kuva 1. SRI-vasteen saaneiden osuus käynneittäin



SLE:n aktivoitumista mitattiin muunnetulla SELENA SLEDAI-aktivoitumisindeksillä (SLE Flare Index). Ensimmäisen aktivoitumisen riski oli 52 seurantaviikon aikana Benlysta-ryhmässä 22 % pienempi kuin plaseboryhmässä (riskisuhde = 0,78; $p = 0,0061$). Potilailla, joilla tauti aktivoitui, mediaaniaika ensimmäiseen aktivoitumiseen oli Benlysta-ryhmässä pidempi kuin plaseboryhmässä (190 vrk vs. 141 vrk). Vaikeita aktivoitumisia havaittiin 52 seurantaviikon aikana 10,6 %:lla Benlysta-potilaista ja 18,2 %:lla plaseboryhmässä (havaittu hoitoero = -7,6 %). Vaikeiden aktivoitumisten riski oli 52 seurantaviikon aikana Benlysta-ryhmässä 49 % pienempi kuin plaseboryhmässä (riskisuhde = 0,51; $p = 0,0004$). Potilailla, joilla oli vaikea aktivoituminen, mediaaniaika ensimmäiseen vaikeaan aktivoitumiseen oli Benlysta-ryhmässä pidempi kuin plaseboryhmässä (171 vrk vs. 118 vrk).

Niiden potilaiden osuus, jotka saivat lähtötilanteessa yli 7,5 mg/vrk prednisonia (tai vastaavaa) ja joiden keskimääräistä kortikosteroidiannosta pienennettiin vähintään 25 %:lla lähtötilanteesta siten, että annos vastasi $\leq 7,5$ mg/vrk prednisonia viikkoina 40–52, oli Benlysta-ryhmässä 18,2 % ja plaseboryhmässä 11,9 % ($p = 0,0732$).

FACIT-väsymysasteikolla (FACIT Fatigue scale) mitattuna Benlysta lievitti väsymystä verrattuna plaseboon. Korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 52 oli merkitsevästi parempi Benlystalla kuin plasebolla (4,4 vs. 2,7; $p = 0,0130$).

Ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysi osoitti, että hyöty oli suurin potilailla, joiden tauti oli lähtötilanteessa aktiivisempi, mukaan lukien potilaat, joiden SELENA-SLEDAI-pisteet olivat ≥ 10 , tai potilaat, jotka tarvitsivat steroideja taudin hallintaan, tai potilaat, joilla komplementtitasot olivat alhaisia.

Lisäksi aiemmin tunnistetussa, serologisesti aktiivisessa ryhmässä, ts. potilailla, joilla on lähtötilanteessa alhainen komplementtitaso ja positiivinen anti-dsDNA, myös suhteellinen vaste oli suurempi. Tulokset tässä esimerkkiryhmässä, jossa tautiaktiivisuus on suurempi, ks. taulukko 2.

Taulukko 2. Potilaat, joilla lähtötilanteessa alhainen komplementtitaso ja positiivinen anti-dsDNA

Alaryhmä	Positiivinen anti-dsDNA JA alhainen komplementtitaso	
	Plasebo	Benlysta 200 mg viikossa
	(n = 108)	(n = 246)
SRI-vaste viikon 52 kohdalla ¹ (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		17,41
Vaikeita taudin aktivoitumisia 52 viikon aikana:	(n = 108)	(n = 248)
Niiden potilaiden osuus, joilla oli vaikea aktivoituminen (%)	31,5	14,1
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		17,4
Vaikeaan aktivoitumiseen kulunut aika [riskitiheyssuhde (95 % lv)]		0.38 (0.24, 0.61) (p < 0,0001)
	(n = 70)	(n = 164)
Prednisoniannoksen pienentäminen ≥ 25 % lähtötilanteesta tasolle $\leq 7,5$ mg/vrk viikkoina 24–52 ² (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		9,3
FACIT-väsymysasteikon pisteiden paraneminen lähtötilanteesta viikon 52 kohdalla (keskiarvo):	(n = 108)	(n = 248)
	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (mediaaniero)		2,1

¹ SRI-vasteen analyysistä viikolla 52 poissuljettiin kaikki tapaukset, joista puuttui lähtötilannearvio (2 Benlysta).

² Potilailla, joiden prednisoniannos > 7,5 mg/vrk lähtötilanteessa.

Benlysta -valmisteen tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä yksisyklisesti rituksimabiin arvioitiin faasi III, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 104 viikon tutkimuksessa (BLISS/BELIEVE) 292 potilaalla. Ensisijainen päätetapahtuma oli koehenkilöiden osuus, joiden tautitila oli parantunut, minkä määritelmänä oli SLEDAI-2K pistemäärä ≤ 2 ilman immuunisalpaajan käyttöä ja kortikosteroidin käyttö prednisonia vastaavalla annoksella ≤ 5 mg/vrk viikolla 52. Tämä saavutettiin 19,4 % (n = 28/144) Benlystan ja rituksimabin yhdistelmällä hoidetuista potilaista ja 16,7 % (n = 12/72) Benlystan ja lumelääkkeen yhdistelmällä (vetosuhde 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Enemmän haittavaikutuksia (91,7 % vs. 87,5 %), vakavia haittavaikutuksia (22,2 % vs. 13,9 %) ja vakavia infektoita (9,0 % vs. 2,8 %) havaittiin Benlystan ja rituksimabin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla verrattu Benlystan ja lumelääkkeen yhdistelmällä hoidettuihin potilaisiin.

SLE-nefriitti

Ihonalainen injektio

Ihon alle annettavan Benlysta 200 mg -hoidon teho ja turvallisuus potilailla, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti perustuu tietoihin, jotka ovat peräisin laskimoon annettavasta Benlysta 10 mg/painokg -hoidosta ja farmakokineettisestä mallinnuksesta ja simulaatiosta (ks. kohta 5.2).

Edellä kuvatusta ihonalaisesta SLE-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen SLE-nefriitti. 12 %:lla potilaista oli kuitenkin lähtötilanteessa munuaiselinten alueen vaikutuksia (perustuen SELENA SLEDAI -arvioon). Seuraava aktiivisen SLE-nefriitin tutkimus on tehty.

Laskimonsisäinen infuusio

Laskimoon annettavan Benlystan (10 mg/painokg 1 tunnin ajan päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 104 viikon pituisessa, satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (BEL114054) 448 potilaalla, joilla oli aktiivinen SLE-nefriitti. Potilailla oli kliininen SLE-diagnoosi ACR-luokituksen (American College of Rheumatology) kriteerien mukaan, biopsialla vahvistettu luokan III, IV ja/tai V SLE-nefriitti ja seulontavaiheessa aktiivinen munuaistauti, joka vaati tavanomaista hoitoa. Tavanomainen hoito sisälsi kortikosteroideja, 0–3 laskimonsisäistä metyyliiprednisoloni-annosta (500–1000 mg/annos) ja sen jälkeen oraalinen prednisoni 0,5–1 mg/kg /vrk, jolloin päivittäinen kokonaisannos on ≤ 60 mg/vrk, joka kaventuu arvoon ≤ 10 mg/vrk viikkoon 24 mennessä:

- mykofenolaattimofetiili 1–3 g/vrk suun kautta tai mykofenolaattinatrium 720–2160 mg/vrk suun kautta induktio- ja ylläpitohoitona tai
- 500 mg syklofosfamidia laskimoon 2 viikon välein 6 infuusiona induktiohoitona ja sen jälkeen atsatiopriini suun kautta tavoiteannoksella 2 mg/kg/vrk ylläpitohoitona.

Tutkimus toteutettiin Aasiassa, Pohjois-Amerikassa, Etelä-Amerikassa ja Euroopassa. Potilaiden mediaani-ikä oli 31 vuotta (vaihteluväli: 18–77 vuotta), ja valtaosa (88 %) oli naisia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli primaarinen tehoa mittaava munuaisvaste (PERR) viikon 104 kohdalla. PERR:ksi määriteltiin viikon 100 kohdalla todettu vaste, joka vahvistettiin viikon 104 kohdalla seuraavien parametrien toistomittauksella: virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 20 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta.

Merkittäviä toissijaisia päätetapahtumia olivat:

- Täydellinen munuaisvaste (CRR), jollaiseksi määriteltiin viikon 100 kohdalla todettu vaste, joka vahvistettiin viikon 104 kohdalla seuraavien parametrien toistomittauksella: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ja eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 10 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta.
- PERR viikon 52 kohdalla.
- Aika munuaistapahtumaan tai kuolemaan (munuaistapahtumaksi määriteltiin ensimmäistä kertaa esiintyvä loppuvaiheen munuaissairaus, seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, munuaistoiminnan heikentyminen [proteinurian lisääntyminen ja/tai munuaisten vajaatoiminta] tai munuaissairauteen liittyvän kielletyn hoidon saaminen).

PERR- ja CRR-päätetapahtumien yhteydessä vasteeksi määritettiin steroidihoidon pienentäminen arvoon ≤ 10 mg/vrk viikosta 24 alkaen. Näiden päätetapahtumien osalta hoidon katsottiin epäonnistuneen potilailla, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti, saivat kiellettyjä lääkkeitä tai vetäytyivät tutkimuksesta ennenaikaisesti.

PERR:n saavutti viikon 104 kohdalla merkitsevästi suurempi osuus Benlystaa saaneista potilaista kuin plaseboa saaneista. Myös merkittävien toissijaisten päätetapahtumien osalta Benlysta-ryhmässä todettiin merkitsevää paranemista plaseboryhmään verrattuna (taulukko 3).

Taulukko 3. Tehotulokset aikuisilla SLE-nefriittipotilailla

Tehon päätetapahtuma	Plasebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Ero plaseboon verrattuna	Vetosuhde (OR) / riskitiheyssuhde (HR) plaseboon verrattuna (95 % CI)	P-arvo
PERR viikon 104 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR:n osatekijät					
Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde ≤ 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/1,73m ² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 20 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ei hoidon epäonnistumista ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR viikon 104 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR:n osatekijät					
Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde < 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/1,73m ² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 10 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ei hoidon epäonnistumista ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364

Tehon päätetapahtuma	Plasebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Ero plaseboon verrattuna	Vetosuhde (OR) / riskiteheyssuhde (HR) plaseboon verrattuna (95 % CI)	P-arvo
PERR viikon 52 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Aika munuaistapahtumaan tai kuolemaan¹ Tapahtuman kokeneiden potilaiden prosenttiosuus ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tapahtumaan kulunut aika (HR [95 % CI])			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹PERR viikon 104 kohdalla oli ensisijainen tehoanalyysi; CRR viikon 104 kohdalla, PERR viikon 52 kohdalla ja munuaistapahtumaan tai kuolemaan kulunut aika sisältyivät ennalta määritettyyn testaushierarkiaan.

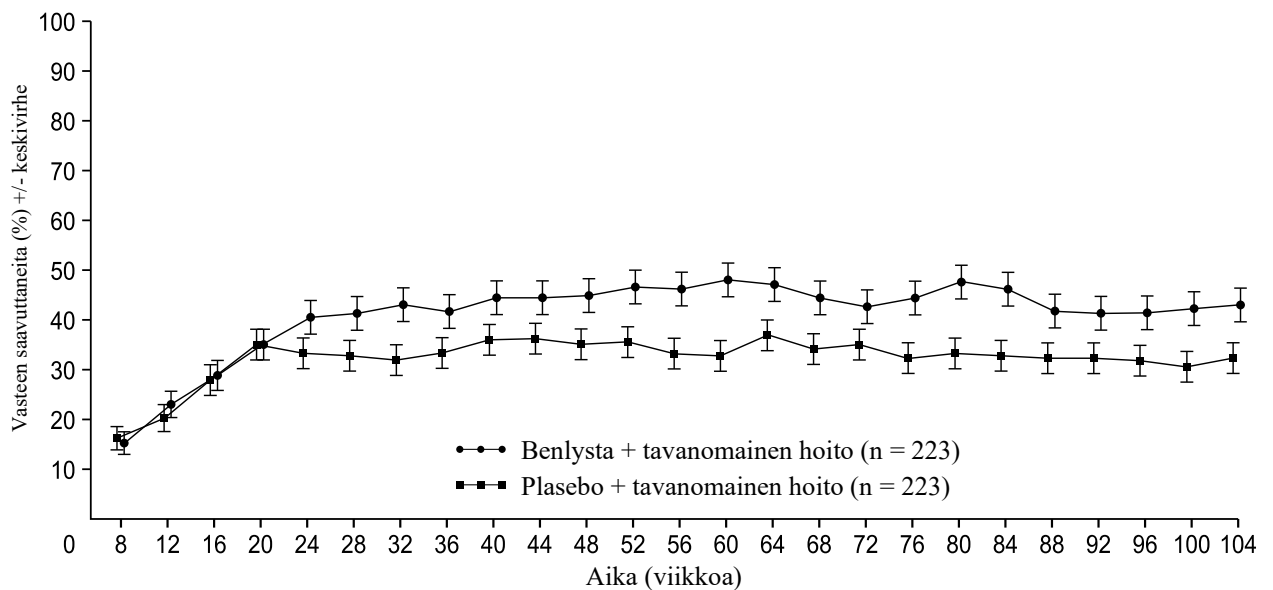
²Kun analyysistä jätettiin pois kuolemat (1 Benlysta-ryhmässä; 2 plaseboryhmässä), munuaistapahtuman kokeneiden potilaiden prosenttiosuus oli Benlysta-ryhmässä 15,2 % ja plaseboryhmässä 27,4 % (HR = 0,51 95 % CI: 0,34, 0,78).

³Hoidon epäonnistuminen: Potilaat, jotka ottivat protokollan vastaista lääkitystä.

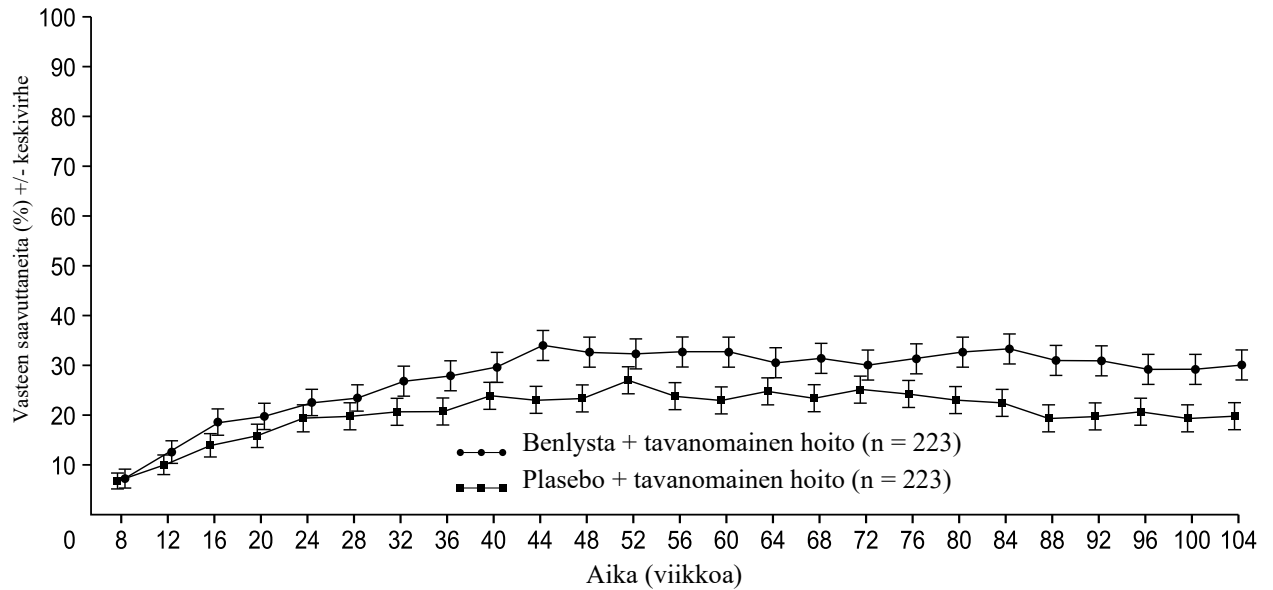
Benlystaa saaneista potilaista numeerisesti suurempi prosenttiosuus saavutti PERR:n plaseboa saaneisiin verrattuna viikolta 24 alkaen, ja hoitojen välinen ero säilyi viikolle 104 asti. Viikolta 12 alkaen Benlystaa saaneista potilaista numeerisesti suurempi prosenttiosuus saavutti CRR:n plaseboa saaneisiin verrattuna, ja numeerinen ero säilyi viikolle 104 asti (kuva 2).

Kuva 2. SLE-nefriittia sairastavien aikuisten vaste prosentit käynneittäin

Primaarinen tehoa mittaava munuaisvaste (PERR)

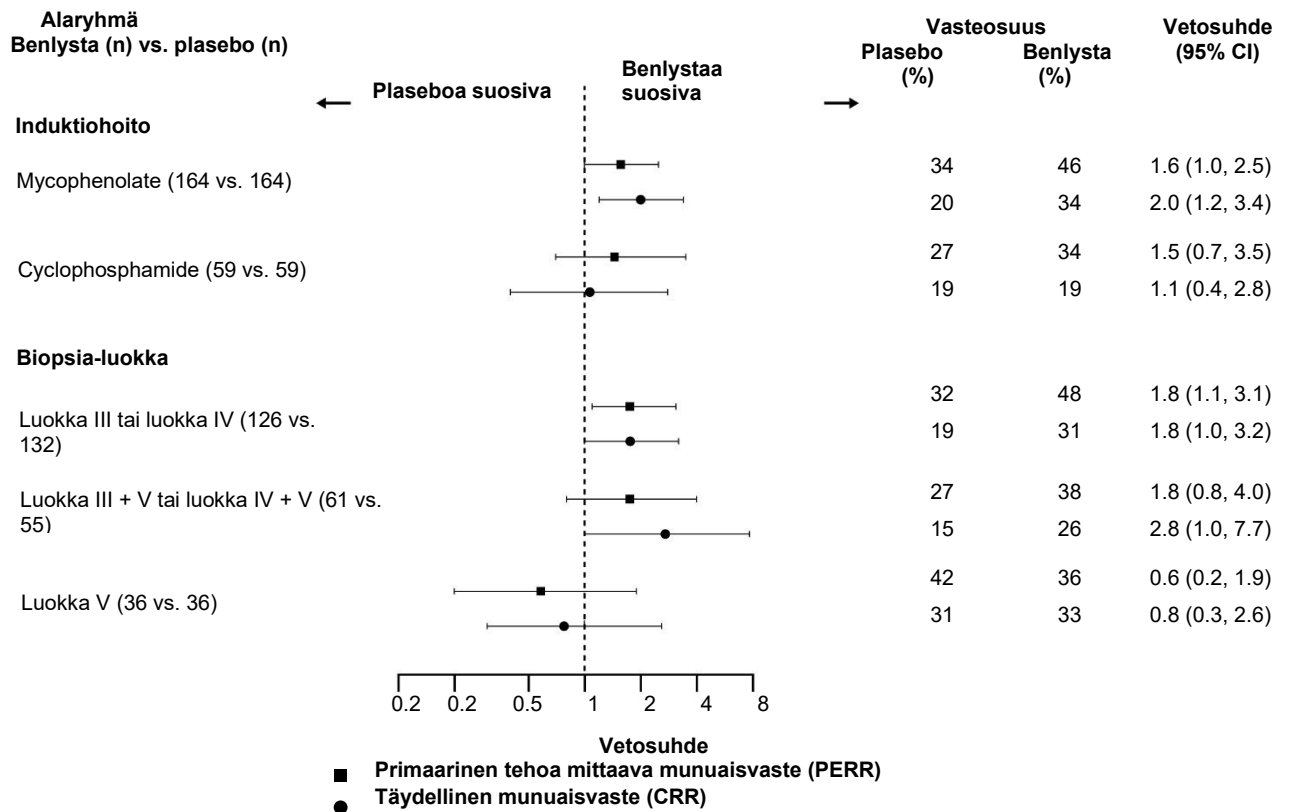


Täydellinen munuaisvaste (CRR)



Kuvailevissa alaryhmäanalyysissä tehon keskeisiä päätetapahtumia (PERR ja CRR) tutkittiin induktio-ohjelman (mykofenolaatti tai syklofosfamidi) ja biopsialuokan (luokka III tai IV, luokka III + V tai luokka IV + V tai luokka V) mukaan (kuva 3).

Kuva 3. PERR: n ja CRR: n kerroinsuhde viikolla 104 alaryhmissä



Ikä ja etninen tausta

Ikä

Laskimoon tai ihon alle annettavan Benlystan tehossa tai turvallisuudessa ei havaittu eroja ≥ 65 -vuotiailla SLE-potilailla verrattuna lumelääkekontrolloitujen tutkimusten tutkimuspopulaatioon; ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden lukumäärä (62 potilasta (teho) ja 219 potilasta (turvallisuus)) ei kuitenkaan ole riittävän suuri, jotta voitaisiin määrittää onko vaste iäkkäillä erilainen nuoriin potilaisiin verrattuna.

Tummaihoiset potilaat

Ihon alle annettavan Benlysta-valmisteen lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa oli liian vähän tummaihoisia potilaita, jotta merkityksellisiä johtopäätöksiä etnisen taustan merkityksestä kliiniseen tulokseen voitaisiin tehdä.

Laskimoon annettavan Benlysta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa on tutkittu tummaihoisilla potilailla. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu Benlysta 120 mg ja 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteyhteenvedossa.

Pediatriset potilaat

SLE

Ihonalainen injektio

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmistetta ei ole arvioitu pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2). Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä -valmisteen osalta käsitystä ihon alle annettavan Benlystan turvallisuudesta ja tehosta 5 – < 18-vuotiailla aktiivista SLE:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla tukevat populaatiofarmakokineettinen malli ja simulaatio, jossa integroitiin tiedot avoimesta farmakokinetiikan tutkimuksesta, jossa 25 aktiivista SLE:tä sairastavaa pediatria potilasta sai Benlysta-valmistetta ihon alle (200908), ja jäljempänä kuvatussa tutkimuksesta, jossa aktiivista SLE:tä sairastavat pediatriset potilaat saivat Benlysta-valmistetta laskimoon (PLUTO) (ks. kohta 5.2).

Laskimonsisäinen infuusio

Benlysta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 52 viikon tutkimuksessa (PLUTO) 93 pediatrisella potilaalla, joilla oli kliininen SLE-diagnoosi ACR-luokitusperusteiden mukaisesti. Potilailla oli aktiivinen SLE-tauti, jonka määritelmänä oli SELENA-SLEDAI-pisteet ≥ 6 ja positiiviset autovasta-aineet seulontavaiheessa, kuten aikuistutkimuksissa on kuvattu. Potilailla oli vakaa SLE-hoito (hoitosuosituksen mukaisesti) ja samanlaiset sisäänottokriteerit kuin aikuistutkimuksissa. Potilaita, joilla oli vaikea aktiivinen SLE-nefriitti, vaikea aktiivinen keskushermoston SLE, primaarinen immuunipuutos, IgA-puutos tai hoitoa vaativia akuutteja tai kroonisia infektioita, ei sisällytetty tutkimukseen. Tutkimus tehtiin Yhdysvalloissa, Etelä-Amerikassa, Euroopassa ja Aasiassa. Potilaiden iän mediaani oli 15 vuotta (vaihteluväli 6–17 vuotta). 5–11-vuotiaiden ryhmässä (n = 13) SELENA-SLEDAI-pistemäärä vaihteli välillä 4–13 ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä (n = 79) SELENA-SLEDAI-pistemäärä vaihteli välillä 4–20. Suurin osa (94,6 %) potilaista oli naispuolisia. Tutkimuksen voima ei riittänyt tilastollisiin vertailuihin ja kaikki tulokset ovat kuvailevia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli SLE-vasteindeksi (SRI) viikolla 52, kuten aikuisilla tehdyissä laskimoon antoa koskevista tutkimuksista on kuvattu. Pediatrisista potilaista suurempi osuus Benlysta-hoitoa saaneista saavutti SRI-vasteen verrattuna lumehoitoa saaneisiin. Vasteet päätetapahtuman yksittäisten osatekijöiden osalta olivat yhdenmukaisia SRI-vasteen kanssa (taulukko 4).

Taulukko 4. – Pediatriinen vaste viikolla 52

Vaste¹	Plasebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE-vasteindeksi (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE-vasteindeksin osatekijät		
Niiden potilaiden osuus, joilla SELENA-SLEDAI laski ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,62 (0,69; 3,78)
Niiden potilaiden osuus, joiden BILAG-indeksi ei huonontunut (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,96 (0,77; 4,97)
Niiden potilaiden osuus, joiden PGA-indeksi ei huonontunut (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹Analyyseistä poissuljettiin kaikki tapaukset, joista puuttui minkä tahansa osatekijän arviointi lähtötilanteesta (1 plasebo).

Potilailla, joilla oli vaikea aktivoituminen/pahenemisvaihe, mediaaniaika ensimmäiseen vaikeaan aktivoitumiseen oli tutkimuksen päivä 150 Benlysta-ryhmässä ja päivä 113 lumelääkeryhmässä. Vaikeita aktivoitumisia havaittiin 17,0 %: lla Benlysta-ryhmässä verrattuna 35,0 %: iin lumelääkeryhmässä 52 havaintoviikon aikana (havaittu ero hoitojen välillä = 18,0 %; riskitiheyssuhde = 0,36; 95 % CI: 0,15, 0,86). Tämä oli linjassa laskimoon antoa koskeneista aikuistutkimuksista tehtyjen havaintojen kanssa.

Kansainvälisen pediatrien reumatutkimusten yhdistyksen / American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) asettamia nuorten SLE-vasteen arviointikriteereitä käytettäessä suurempi osuus Benlysta-valmistetta saaneista pediatriasta potilaista osoitti paranemista verrattuna plaseboon (taulukko 5).

Taulukko 5. – PRINTO/ACR-vaste viikolla 52

	Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 50 %:n paranema kahdessa viidestä osatekijästä ¹ ja yli 30 %:n huononema enintään yhdessä jäljellä olevista		Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 30 %:n paranema kolmessa viidestä osatekijästä ¹ ja yli 30 %:n huononema enintään yhdessä jäljellä olevista	
	Plasebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Plasebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Vaste, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Havaittu ero vs. plasebo		25,38		25,33
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Viisi PRINTO/ACR-osatekijää olivat prosentuaalinen muutos seuraavissa muuttujissa viikolla 52: vanhempien yleinen arviointi (vanhemman GA), PGA, SELENA SLEDAI-pisteet, vuorokausivirtsan proteinuria ja lasten elämänlaatua mittaavan kyselyn (PedsQL GC) fyysisen toimintakyvyn pisteet.

5.2 Farmakokinetiikka

Alla mainitut ihonalaisen valmisteeseen farmakokineettiset parametrit perustuvat Benlystaa ihon alle saaneiden 661 tutkittavan (554 SLE-potilasta ja 107 tervettä henkilöä) parametrien arvoihin.

Imeytyminen

Benlysta esitäytetyssä ruiskussa annetaan injektiona ihon alle.

Ihon alle annetun belimumabin biologinen hyötyosuus oli noin 74 %. Vakaan tilan altistus saavutettiin, kun valmisteeseen antamisesta ihon alle oli kulunut noin 11 viikkoa. Belimumabin enimmäispitoisuus seerumissa (C_{max}) vakaassa tilassa oli 108 µg/ml.

Jakautuminen

Belimumabi jakautui kudoksiin siten, että sen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli noin 5 litraa.

Biotransformaatio

Belimumabi on proteiini, jonka oletettu metaboliareitti on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi laajalti jakautuneiden proteolyyttisten entsyymien avulla. Klassisia biotransformaatiotutkimuksia ei ole tehty.

Eliminaatio

Ihon alle annetun belimumabin terminaalinen puoliintumisaika oli 18,3 vuorokautta. Systeeminen puhdistuma oli 204 ml/vrk.

SLE-nefriittitutkimus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi toteutettiin 224 aikuisella SLE-nefriittipotilaalla. Potilaat saivat 10 mg/painokg Benlystaa laskimoon (päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein enimmillään 104 viikon ajan). Belimumabin puhdistuma oli SLE-nefriittipotilailla munuaistaudin aktiivisuuden takia aluksi suurempi kuin SLE-tutkimuksissa, mutta 24 hoitoviikon jälkeen ja koko loppututkimuksen

ajan belimumabin puhdistuma ja altistus olivat samaa luokkaa kuin aikuisilla SLE-potilailla, jotka saivat 10 mg/painokg belimumabia laskimoon.

Populaatiofarmakokinetiikan mallinnuksen ja simulaation perusteella ihon alle annetun belimumabin (200 mg kerran viikossa) keskimääräisten vakaan tilan pitoisuuksien ennustetaan olevan SLE-nefriittiä sairastavilla aikuisilla samaa luokkaa kuin SLE-nefriittiä sairastavilla aikuisilla, jotka saavat 10 mg/kg belimumabia laskimoon 4 viikon välein.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat: Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmistetta ei ole arvioitu pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2). Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä -valmisteen osalta ihon alle annetun belimumabin farmakokineettiset parametrit perustuvat populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin 25:stä SLE:tä sairastavasta pediatrisesta potilaasta, jotka saivat belimumabia ihon alle vaiheen II farmakokinetiikan tutkimuksessa, ja SLE:tä sairastavista pediatrisista potilaista, jotka saivat belimumabia laskimoon vaiheen II tutkimuksessa. Kun $5 - < 18$ -vuotiaille pediatrisille potilaille annettiin ihon alle 200 mg belimumabia (kerran viikossa [potilaat, joiden paino oli ≥ 50 kg], 10 vrk:n välein [potilaat, joiden paino oli $30 - < 50$ kg]) tai 2 viikon välein [potilaat, joiden paino oli $15 - < 30$ kg]), vakaan tilan belimumabipitoisuuden arvioitiin olevan samankaltainen kuin SLE:tä sairastavilla aikuisilla, jotka saivat belimumabia 200 mg ihon alle kerran viikossa, sekä SLE:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla, jotka saivat belimumabia laskimoon annoksella 10 mg/painokg päivinä 0, 14 ja 28 sekä sen jälkeen 4 viikon välein. Simuloitujen vakaan tilan C_{max} -arvon, C_{avg} -arvon, C_{min} -arvon ja (antovälin mukaan lasketun) AUC-arvon geometristen keskiarvojen estimaatit ovat 124 mikrog/ml, 119 mikrog/ml, 111 mikrog/ml ja 834 vrk•mikrog/ml pediatrisilla potilailla, joiden paino on ≥ 50 kg ja jotka saavat belimumabia kerran viikossa, 114 mikrog/ml, 105 mikrog/ml, 91 mikrog/ml ja 1 051 vrk•mikrog/ml pediatrisilla potilailla, joiden paino on $30 - < 50$ kg ja jotka saavat belimumabia 10 vrk:n välein, ja 119 mikrog/ml, 103 mikrog/ml, 79 mikrog/ml ja 1 438 vrk•mikrog/ml pediatrisilla potilailla, joiden paino on $15 - < 30$ kg ja jotka saavat belimumabia 2 viikon välein.

Iäkkäät: Benlysta-valmistetta on tutkittu vain pienellä määrällä iäkkäitä potilaita. Ikä ei vaikuttanut belimumabialtistukseen ihonalaisen valmisteen populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä. Iän vaikutusta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois ottaen huomioon ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden pieni määrä.

Munuaisten vajaatoiminta: Erillisiä tutkimuksia ei ole tehty selvittämään munuaisten toiminnanvajausten merkitystä belimumabin farmakokinetiikkaan. Benlystan kliinisen kehitysohjelman aikana Benlystaa tutkittiin rajallisella määrällä SLE-potilaita, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 60 ja < 90 ml/min), kohtalainen (≥ 30 ja < 60 ml/min) tai vaikea (≥ 15 ja < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta: ihon alle Benlystaa sai 121 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ja 30 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja laskimoon Benlystaa sai 770 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, 261 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, sekä 14 potilasta, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminnasta johtuvaa, kliinisesti merkitsevää systeemisen puhdistuman pientymistä ei havaittu. Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei siis suositella annoksen muuttamista.

Maksan vajaatoiminta: Erillisiä tutkimuksia ei ole tehty selvittämään maksan vajaatoiminnan merkitystä belimumabin farmakokinetiikkaan. IgG1-molekyylit, kuten belimumabi, kataboloituvat laajalti levinneiden proteolyttisten entsyymien avulla. Nämä entsyymit eivät rajoitu maksakudokseen, ja maksan toiminnan muutokset eivät todennäköisesti vaikuta belimumabin eliminoitumiseen.

Paino/painoindeksi (BMI)

Painon ja painoindeksin vaikutuksia belimumabialtistukseen ihonalaisen annon jälkeen ei pidetty aikuisilla kliinisesti merkittävänä. Paino ei vaikuttanut merkitsevästi tehoon eikä turvallisuuteen. Aikuisten annoksen muuttamista ei siis suositella.

Painon vaikutus pediatrien potilaiden ihon alle annon jälkeiseen belimumabialtistukseen on määritetty populaatiofarmakokineettisellä mallilla. Belimumabin puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienempipainoisilla pediatrien potilailla pienemmät, joten altistus on suurempi. Jotta belimumabialtistus pysyy hyväksyttävällä vaihtelualueella ja on samankaltainen eripainoisilla pediatrien potilailla, pienempipainoisille potilaille annetaan belimumabia harvemmin (ks. kohta 4.2).

Siirtyminen laskimoon annettavasta hoidosta ihonalaiseen antoon

SLE

Kun SLE-potilaat siirtyivät laskimoon 4 viikon välein annetuista 10 mg/painokg belimumabiannoksista saamaan 200 mg annoksia ihon alle ja käytettiin 1–4 viikon vaihtoväliä, annosta edeltävä seerumin belimumabipitoisuus oli ensimmäisen ihon alle annettavan annoksen kohdalla lähellä myöhempää ihonalaisella hoidolla saavutettua vakaan tilan minimipitoisuutta (ks. kohta 4.2). Populaatiofarmakokinetiikan parametrien simulaatioissa vakaan tilan keskimääräiset belimumabipitoisuudet olivat samanlaiset annettaessa 200 mg ihon alle kerran viikossa (aikuispotilaille ja $5 - < 18$ -vuotiaille, ≥ 50 kg painaville pediatrien potilaille), 10 vrk:n välein ($5 - < 18$ -vuotiaille, $30 - < 50$ kg painaville pediatrien potilaille) tai 2 viikon välein ($5 - < 18$ -vuotiaille, $15 - < 30$ kg painaville pediatrien potilaille) kuin annettaessa 10 mg/painokg laskimoon 4 viikon välein.

SLE-nefriitti

Kun SLE-nefriittipotilaat siirtyivät laskimoon annettavasta belimumabista (10 mg/painokg) ihon alle annettavaan belimumabiin (200 mg viikossa) 1–2 viikon kuluttua ensimmäisistä kahdesta laskimoon annetusta annoksesta, seerumin keskimääräisten belimumabipitoisuuksien ennustetaan olevan populaatiofarmakokinetiikan simulaatioiden perusteella samaa luokkaa kuin potilailla, jotka saavat 10 mg/kg laskimoon 4 viikon välein (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Apinoille laskimonsisäisesti ja ihon alle annosteltu belimumabi sai odotetusti aikaan perifeeristen ja imukudosten B-solujen määrän vähenemistä, mihin ei liittynyt toksikologisia löydöksiä.

Lisääntymistutkimuksia on tehty kantavilla cynomolgus-apinoilla, jotka saivat belimumabia 150 mg/painokg laskimonsisäisenä infuusiona (noin 9-kertainen altistus verrattuna ihmisen oletettavaan kliiniseen maksimialtistukseen) joka toinen viikko aina viikkoon 21 saakka. Belimumabihoidolla ei ollut suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta emoon kohdistuvaan toksisuuteen, kehitystoksisuuteen tai teratogeenisuuteen.

Hoitoon liittyviä löydöksiä olivat vain B-solujen odotettavissa oleva, korjautuva väheneminen sekä emoilla että poikasilla ja korjautuva IgM:n väheneminen poikasilla. B-solujen määrä korjaantui belimumabihoidon lopettamisen jälkeen noin 1 vuodessa synnytyksen jälkeen aikuisilla apinoilla ja kolmessa kuukaudessa poikasilla; IgM-tasot poikasilla, jotka olivat altistuneet belimumabille *in utero*, korjaantuivat kuuden kuukauden ikään mennessä.

Vaikutuksia koiraan ja naaraan hedelmällisyyteen arvioitiin apinoilla kuusi kuukautta kestäneissä toistuvan annoksen toksikologisissa tutkimuksissa, joissa belimumabia annettiin enintään 50 mg/painokg. Hoidosta aiheutuvia muutoksia ei havaittu koiraiden eikä naaraiden lisääntymiselimissä sukukypsillä eläimillä. Epävirallinen kuukautiskierron arviointi ei osoittanut belimumabiin liittyviä muutoksia.

Koska belimumabi on monoklonaalinen vasta-aine, genotoksisuustutkimuksia ei ole tehty. Karsinogeenisuustutkimuksia tai hedelmällisyydestutkimuksia (koirailla tai naarailla) ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiinihydrokloridi
Histidiini
Histidiinimonohydrokloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Benlysta-esitäytettyä ruiskua voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C: n lämpötilassa enintään 12 tunnin ajan. Esitäytetty ruisku on suojattava valolta ja hävitettävä, jos sitä ei käytetä 12 tunnin kuluessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml liuosta tyyppin 1 lasiruiskussa, jossa on kiinteä neula (ruostumatonta terästä) ja neulansuojus.

Saatavana pakkauksessa, jossa on 1 esitäytetty ruisku, ja pakkauksessa, jossa on 4 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteen lopussa on kattavat ohjeet Benlystan antamisesta ihon alle esitäytetyllä ruiskulla (ks. Vaiheittaiset käyttöohjeet).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/700/006 1 esitäytetty ruisku

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivääärä: 13.7.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivääärä: 18.2.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 120 mg belimumabia. Valmistamisen jälkeen liuos sisältää 80 mg belimumabia millilitrassa.

Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 400 mg belimumabia. Valmistamisen jälkeen liuos sisältää 80 mg belimumabia millilitrassa.

Belimumabi on humaaninen IgG1λ monoklonaalinen vasta-aine, joka valmistetaan nisäkäsolulinjassa (NS0) käyttäen rekombinantti-DNA-teknologiaa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä.

Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 2,0 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Benlysta on tarkoitettu lisälääkkeeksi vähintään 5-vuotiaille potilaille, joilla on hyvin aktiivinen autoantivasta-ainepositiivinen systeeminen lupus erythematosus (SLE) (esim. positiivinen anti-dsDNA ja alhainen komplementti) huolimatta tavanomaisesta hoidosta (ks. kohta 5.1).

Benlysta on tarkoitettu aktiivisen SLE-nefritin hoitoon aikuispotilaille, yhdessä immunosuppressiivisten taustahoitojen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

SLE:n diagnoosiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin pitää aloittaa ja valvoa Benlysta-hoito. Benlysta-infuusion antajan on oltava infuusioidon antamiseen koulutettu terveydenhuollon ammattilainen.

Benlystan antaminen voi aiheuttaa vaikeita tai hengenvaarallisia yliherkkyyssreaktioita ja infuusioreaktioita. Potilaiden on raportoitu saaneen akuutin yliherkkyyssreaktion oireita useita tunteja infuusion antamisen jälkeen. Oireiden asianmukaisen ensihoidon jälkeen on myös havaittu kliinisesti merkitsevien reaktioiden uusimista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Sen vuoksi Benlysta on annettava olosuhteissa, joissa tällaisten reaktioiden hoitoon tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla. Potilaiden on suositeltavaa pysyä kliinisessä valvonnassa pidemmän aikaa (joitakin tunteja) ainakin kahden ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisen viivästyneen yliherkkyyssreaktion varalta.

Benlysta-hoitoa saaville potilaille on kerrottava vaikean tai hengenvaarallisen yliherkkyyssreaktion mahdollisuudesta sekä siitä, että yliherkkyys voi alkaa viivästyneesti tai oireet voivat uusia. Potilaalle on annettava pakkausseloste jokaisella Benlysta-antokerralla (ks. kohta 4.4).

Annostus

Ennen Benlysta-infuusiota voidaan antaa esilääkityksenä antihistamiinia, joko antipyreetin kanssa tai ilman (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joilla on SLE tai aktiivinen SLE-nefriitti, suositeltu Benlysta-annos on 10 mg/kg päivinä 0, 14 ja 28 ja tämän jälkeen neljän viikon välein. Potilaan tilaa tulee arvioida jatkuvasti.

Benlysta-hoidon lopettamisesta on harkittava SLE-potilailla, jos tautitilassa ei ole tapahtunut paranemista kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

Benlystaa on käytettävä potilaille, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti, yhdessä kortikosteroidien ja mykofenolaatin tai syklofosfamidin kanssa induktioon tai mykofenolaatin tai atsatiopriinin kanssa ylläpitohoitoon.

Siirtyminen laskimoon annettavasta hoidosta ihonalaiseen antoon

SLE

Jos SLE-potilas siirtyy laskimoon annettavasta Benlysta-hoidosta ihonalaiseen antoon, ensimmäinen ihonalainen injektio on annettava 1–4 viikkoa viimeisen laskimoannoksen jälkeen (ks. kohta 5.2).

SLE-nefriitti

Jos SLE-nefriittipotilas siirtyy laskimoon annettavasta Benlysta-hoidosta ihonalaiseen antoon, ensimmäinen ihonalainen injektio (200 mg annos) on suositeltavaa antaa 1–2 viikkoa viimeisen laskimoannoksen jälkeen. Siirtyminen voidaan toteuttaa milloin tahansa sen jälkeen, kun potilas on saanut ensimmäiset 2 laskimoannosta (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tutkimustietoa Benlystan käytöstä ≥ 65 -vuotiailla potilailla on rajallisesti (ks. kohta 5.1.). Benlystaa on käytettävä varoen iäkkäillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Belimumabia on tutkittu vain pienellä määrällä munuaisten vajaatoimintaa sairastavia SLE-potilaita. Olemassa olevan tiedon perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoa ei ole vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta tällä lääkkellä, joten varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Benlystaa ei ole tutkittu erikseen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminta potilailla annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

SLE

Suosittelun Benlysta-annostus vähintään 5-vuotiaille lapsille on 10 mg/kg päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Laskimoon annettavan Benlystan turvallisuutta ja tehoa alle 5 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

SLE-nefriitti

Laskimoon annettavan Benlystan turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Benlysta annetaan infuusiona laskimoon ja se on liuotettava ja laimennettava ennen antamista. Ks. kohdasta 6.6 miten Benlysta liuotetaan, laimennetaan ja säilytetään ennen sen antoa.

Benlysta on annettava tunnin kestäväenä infuusiona.

Benlystaa ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio keskeyttää, jos potilalle kehittyy infuusiosta reaktio. Infuusio on lopetettava heti, jos potilas saa haittavaikutuksen, joka voi olla hengenvaarallinen (ks. kohdat 4.4. ja 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Benlystaa ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä aikuisissa ja lapsissa, eikä sitä suositella käytettäväksi potilaille, joilla on:

- vaikea aktiivinen keskushermostolupus (ks. kohta 5.1)
- HIV
- hepatiitti B tai C, joko nyt tai aikaisemmin sairastettu
- hypogammaglobulinemia ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) tai IgA puutos ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$)
- aikaisemmin tehty suuri elinsiirto tai hematopoeettinen kantasolu-/luuydinsiirto tai munuaissiirto

Samanaikainen käyttö B-soluihin kohdistetun hoidon kanssa

Saatavilla oleva tieto ei tue Benlystan käyttöä yhdistelmänä rituksimabin kanssa SLE-potilailla (ks. kohta 5.1). On noudatettava varovaisuutta, jos Benlystaa annetaan samanaikaisesti muiden B-soluihin kohdistettujen hoitojen kanssa.

Infuusioreaktiot ja yliherkkyys

Benlystan antaminen voi johtaa yliherkkyysreaktioihin ja infuusioreaktioihin, jotka voivat olla vaikeita ja johtaa kuolemaan. Vaikean reaktion sattuessa Benlystan antaminen on keskeytettävä ja annettava asianmukaista lääkettä (ks. kohta 4.2). Yliherkkyysreaktion riski on suurin kahden ensimmäisen infuusion yhteydessä; riski on kuitenkin huomioitava jokaisen annettavan infuusion yhteydessä. Potilaat, joilla on ollut aikaisemmin useita lääkeallergioita tai merkittäviä yliherkkyksiä, voivat olla muita alttiimpia saamaan tämän reaktion.

Ennen Benlysta-infuusiota voidaan antaa esilääkityksenä antihistamiinia, joko antipyreetin kanssa tai ilman. Ei ole riittävästi tietoa määrittämään, pienentääkö esilääkitys infuusioreaktioiden yleisyyttä tai vakavuutta.

Kliinisissä tutkimuksissa vakavia infuusio- ja yliherkkyysreaktioita oli noin 0,9 %:lla aikuisista potilaista. Näitä olivat anafylaktinen reaktio, bradykardia, hypotensio, angioedeema ja dyspnea. Infuusioreaktioita oli useammin kahden ensimmäisen infuusion yhteydessä ja ne vähenivät seuraavien infuusioiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaiden on raportoitu saaneen akuutin yliherkkyysreaktion oireita useita tunteja infuusion antamisen jälkeen. Oireiden asianmukaisen ensihoidon jälkeen on myös havaittu kliinisesti merkitsevien reaktioiden uusimista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Sen vuoksi Benlysta on annettava olosuhteissa, joissa tällaisten reaktioiden hoitoon tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla. Potilaiden on suositeltavaa pysyä kliinisessä valvonnassa pidemmän aikaa (joitakin tunteja) ainakin kahden ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisen viivästyneen yliherkkyysreaktion varalta. Potilaille on kerrottava, että yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia infuusiopäivänä ja useina sitä seuraavina päivinä. Heille on kerrottava yliherkkyysreaktioon viittaavat merkit ja oireet ja siitä, että oireet voivat uusiutua. Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos he kokevat näitä oireita. Potilaalle on annettava pakkausseloste jokaisella Benlysta-antokerralla (ks. kohta 4.2).

Viivästyneitä, ei-akuutteja yliherkkyysreaktioita on havaittu ja oireina oli esim. ihottuma, pahoinvointi, väsymys, lihaskipu, päänsärky ja kasvojen turvotus.

Infektiot

Belimumabin vaikutusmekanismi saattaa suurentaa infektioiden, myös opportunisti-infektioiden kehittymisen riskiä SLE:tä sairastavilla aikuisilla ja lapsilla, ja nuoremmilla lapsilla riski voi olla suurentunut. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli vastaava Benlysta- ja lumelääkeryhmissä; kuolemaan johtaneita infektiota (kuten pneumonia ja sepsis) esiintyi kuitenkin useammin Benlystaa kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Pneumokokkrokotusta tulisi harkita ennen Benlysta-hoidon aloittamista. Benlystaa ei saa aloittaa potilailla, joilla on aktiivisia vakavia infektiota (mukaan lukien vakavat krooniset infektiot). Lääkäreiden on noudatettava varovaisuutta ja arvioitava huolellisesti ovatko hyödyt riskejä suuremmat harkitessaan Benlystan käyttöä potilailla, joilla on aikaisemmin ollut toistuvia infektiota. Lääkäreiden on kehoitettava potilaita olemaan yhteydessä terveydenhuollonyksikköön, jos heille kehittyy infektion oireita. Potilaita, jotka saavat infektion Benlysta-hoidon aikana on seurattava tarkoin. Lisäksi on harkittava tarkoin immunosuppressiivisen hoidon, mukaanlukien Benlystan, keskeyttämistä, kunnes infektio on parantunut. Benlystan käyttöön liittyvistä riskeistä potilailla, joilla on aktiivinen tai latentti tuberkuloosi, ei ole tietoa.

Masennus ja itsetuhoisuus

Laskimonsisäistä ja ihonalaista annostelua käyttäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa psyykkisiä häiriöitä (masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä, mukaan lukien itsemurhat) ilmoitettiin useammin Benlysta-valmistetta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Ennen Benlysta-hoidon aloittamista, lääkärien tulisi arvioida masennuksen ja itsemurhan riski ottaen huomioon potilaan anamneesi ja psyykkinen nykytila, ja potilaiden seuranta tulisi jatkaa hoidon aikana. Lääkäreiden on kehotettava potilaita (ja tarvittaessa heitä hoitavia henkilöitä) ottamaan yhteyttä hoitavaan terveydenhuollon ammattilaiseen, jos potilaalla ilmenee uusia psyykkisiä oireita tai aiemmat oireet pahenevat. Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla esiintyy tällaisia oireita.

Vaikeat ihon haittavaikutukset

Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Potilaille on kerrottava SJS:n ja TEN:n merkeistä ja oireista, ja heitä tulee seurata tarkasti ihoreaktioiden varalta. Benlysta-hoito on lopetettava välittömästi ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa, jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu. Benlysta-hoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen, jos potilaalle on kehittynyt Benlystan käytön yhteydessä SJS tai TEN.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkelofalopatia

Progressiivista multifokaalista leukoenkelofalopatiaa (PML) on raportoitu potilailla, jotka saavat Benlysta-hoitoa SLE-tautiin. Lääkäreiden on oltava tietoisia erityisesti niistä PML:aan viittaavista oireista, joita potilaat eivät välttämättä huomaa (kuten kognitiiviset, neurologiset tai psykiatriset oireet tai löydökset). Potilaita on tarkkailtava tällaisten uusien tai pahenevien oireiden tai löydösten varalta ja jos näitä ilmenee, potilaan lähettämistä neurologille tai sopivia toimenpiteitä PML:n diagnosoimiseksi on harkittava, kuten kliinisesti indikoitu. Jos PML:aa epäillään, immunosuppressiivinen hoito, mukaan lukien Benlysta, on keskeytettävä kunnes PML on suljettu pois. Jos PML on vahvistettu, immunosuppressiivinen hoito, mukaan lukien Benlysta, on lopetettava.

Immunisaatio

Eläviä rokotteita ei pidä antaa 30 vuorokauden aikana ennen Benlysta-hoidon aloittamista eikä Benlysta-hoidon aikana, koska kliinistä turvallisuutta ei ole vahvistettu. Ei ole tietoa välillisestä infektion tarttumista elävää rokotetta saaneesta henkilöstä Benlysta-hoitoa saavalle potilaalle.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi belimumabi voi häiritä immunisaatiovasteita. Pienessä tutkimuksessa arvioitiin immuunivastetta 23-valenttiselle pneumokokkrokotteelle. Tutkimuksessa immuunivaste eri serotyypeille oli kuitenkin rokotuksen antohetkellä samankaltainen Benlysta-valmistetta saaneilla SLE-potilailla ja SLE-potilailla, jotka saivat tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa. Ei ole riittävästi tietoa, jotta voidaan tehdä muita rokotteita koskevia johtopäätöksiä.

Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että Benlysta ei vaikuta merkittävästi kykyyn säilyttää ennen Benlysta-hoitoa saatujen immunisaatioiden suojaava immuunivaste. Alatutkimuksessa pienellä joukolla potilaita, jotka olivat aikaisemmin saaneet joko tetanus-, pneumokokki- tai influenssarokotuksen, titterit olivat suojaavalla tasolla Benlysta-hoidon jälkeenkin.

Pahanlaatuiset taudit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Immuunivastetta muuntavat lääkevalmisteet, myös Benlysta, voivat lisätä pahanlaatuisten tautien riskiä. Varovaisuutta suositellaan, kun harkitaan Benlysta-hoitoa potilaille, joilla on ollut pahanlaatuisia sairauksia, tai hoidon jatkamista potilailla, joille kehittyy pahanlaatuinen tauti. Potilaita, joilla on ollut pahanlaatuinen kasvain viimeisten viiden vuoden aikana, ei ole tutkittu. Poikkeuksena potilaat, joilla on ihon tyvisolu- tai levyepiteelisolusyöpä tai kohdunkaulansyöpä, joka on saatu joko kokonaan poistettua tai muuten hoidettua asianmukaisesti.

Polysorbaatti 80 -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaatti 80:tä (ks. kohta 2). Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevannatriumiton. Benlysta-kuiva-aine kuitenkin laimennetaan natriumia sisältävään infuusionesteeseen, ja tämä on huomioitava potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus (ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Joidenkin CYP450-entsyymien muodostuminen on estynyt tiettyjen sytokiinien määrän lisääntymisen takia kroonisen tulehduksen aikana. Ei tiedetä, voisiko belimumabi olla epäsuora sytokiinimodulaattori. Riskiä belimumabin aiheuttamalle epäsuoralle CYP-aktiivisuuden vähentymiselle ei voida sulkea pois. Terapeuttista seuranta on harkittava, kun belimumabi-lääkitys aloitetaan tai lopetetaan potilailla, joita on hoidettu CYP-substraateilla, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jolloin annos on yksilöllisesti säädetty (esim. varfariini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi on käytettävä tehokasta ehkäisyä Benlysta-hoidon aikana ja vähintään neljän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Benlystan käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Lukuun ottamatta odotettua farmakologista vaikutusta, ts. B-solujen määrän alenemista, apinoilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Benlysta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty ole suurempi kuin mahdollinen sikiölle koituva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Benlysta ihmisillä äidinmaitoon tai imeytyykö se systeemisesti suun kautta otettuna. Belimumabia kuitenkin havaittiin naarasapinoiden maidosta, kun ne olivat saaneet belimumabia 150 mg/painokg kahden viikon välein.

Koska äidin vasta-aineet (IgG) erittyvät rintamaitoon, suositellaan, että päätetään, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Benlysta-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Belimumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Vaikutusta koiraiden ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole tutkittu järjestelmällisesti eläimillä tehtävissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Belimumabin farmakologian perusteella valmisteen ei oleteta heikentävän näitä kykyjä. Potilaan kliininen tila ja Benlystan

haittavaikutusprofiili on suositeltavaa pitää mielessä harkittaessa potilaan kykyä suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto aikuisilla

Belimumabin turvallisuutta SLE-potilailla on arvioitu kolmessa ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joissa valmistetta annettiin laskimoon, yhdessä myöhemmässä alueellisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon, yhdessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin ihon alle, ja kahdessa markkinoilletulon jälkeen toteutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon. Turvallisuutta aktiivista SLE-nefriittiä sairastavilla potilailla on arvioitu yhdessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin laskimoon.

Seuraavassa taulukossa esitetyt tiedot kuvaavat altistusta 674 SLE-potilaalla kolmessa, ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ja 470 potilaalla myöhemmin tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa Benlystaa annettiin laskimoon (10 mg/painokg 1 tunnin ajan päivinä 0, 14, 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein 52 viikkoon asti) ja 556 SLE-potilaan altistusta ihon alle annetulle Benlystalle (200 mg) kerran viikossa, enimmillään 52 viikon ajan. Kuvatut turvallisuustiedot sisältävät joidenkin SLE-potilaiden osalta tietoa 52 viikon jälkeiseltäkin ajalta. Tiedot kuvaavat lisäaltistusta 224 potilaalle, joilla oli aktiivinen SLE-nefriitti ja jotka saivat Benlystaa laskimoon (10 mg/painokg enimmillään 104 viikon ajan). Tiedot markkinoille tulon jälkeen saaduista raporteista on otettu mukaan.

Suurin osa potilaista sai samanaikaisesti myös yhtä tai useampaa seuraavista SLE-hoidoista: kortikosteroidit, immuunivasteen muuntajat, malarialääkkeet, ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet.

Haittavaikutuksia raportoitiin 84 %:lla Benlystaa saaneista potilaista ja 87 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli (≥ 5 %:lla Benlystaa ja tavanomaista hoitoa saaneista SLE-potilaista ja ≥ 1 % useammin kuin plaseboa saaneilla potilailla) nasofaryngiitti. 7 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutusten vuoksi Benlysta-ryhmässä ja 8 % plaseboa saaneiden ryhmässä.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (> 5 % potilaista, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti, ja jotka saivat Benlystaa + tavanomaista hoitoa) olivat ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio ja vyöruusu. Haittavaikutusten vuoksi hoidon lopetti 12,9 % potilaista Benlysta-ryhmässä ja 12,9 % plaseboryhmässä.

Vaikeat ihon haittavaikutukset: Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luokitellaan alla MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydenluokka on ilmoitettu sen mukaan, kummalla lääkemuodolla se on suurempi.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot ¹	Hyvin yleinen	Bakteeri-infektiot, esim. keuhkoputkitulehdus, virtsatieinfektio
	Yleinen	Virusgastroenteriitti, faryngiitti, nasofaryngiitti, virusperäinen ylähengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Yleinen	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet ²
	Melko harvinainen	Anafylaktinen reaktio
	Harvinainen	Viiästyneet, ei-akuutit yliherkkyysoireet
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Itsemurhakäyttäytyminen, itsemurha-ajatukset
Hermosto	Yleinen	Migreeni
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot ³ , nokkosihottuma, ihottuma
	Melko harvinainen	Angioedeema
	tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot ² , kuume

¹ Katso lisätietoja kohdista ‘Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus’ ja 4.4 ‘Infektiot’.

² Yliherkkyysoireet’ kattaa joukon termejä, mm. anafylaksia, ja se voi ilmetä monina erilaisina oireina mukaan lukien hypotensio, angioedeema, urtikaria tai muut ihottumat, pruritus ja dyspnea. ‘Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot’ kattaa joukon termejä ja voi ilmetä monina erilaisina oireina, kuten bradykardiana, myalgiana, päänsärkynä, ihottumana, urtikariana, kuumeena, hypotensio, hypertensio, huimauksena ja artralgiat. Koska merkit ja oireet ovat samanlaisia, ei ole aina mahdollista erottaa toisistaan yliherkkyysoireita ja infuusion tai injektion antoon liittyviä systeemisiä reaktioita.

³ Koskee vain ihon alle annettavaa lääkemuotoa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot on yhdistetty kolmesta ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin laskimoon annettavaa valmistetta (ainoastaan laskimoon annettu annos 10 mg/painokg), sekä tutkimuksesta, jossa käytettiin ihon alle annettavaa valmistetta. ‘Infektioiden’ ja

'Psykkisten häiriöiden' kohdalla esitetään tietoja myös markkinoilletulon jälkeen toteutetusta tutkimuksesta.

Infuusioon tai injektioon liittyvät systeemiset reaktiot ja yliherkkyyshäiriöt: Infuusioon tai injektioon liittyviä systeemisiä reaktioita ja yliherkkyyttä havaittiin yleensä antopäivänä, mutta akuutteja yliherkkyyshäiriöitä voi ilmaantua myös useiden lääkkeenantoa seuraavien päivien aikana. Potilaat, joilla on ollut aikaisemmin useita lääkeallergioita tai merkittäviä yliherkkyyshäiriöitä, voivat olla muita alttiimpia saamaan tämän reaktion.

Kun valmistetta annettiin laskimoon infuusioreaktioiden ja yliherkkyyshäiriöiden ilmaantuvuus 3 vrk kuluessa infuusion jälkeen oli Benlysta-ryhmässä 12 % ja plaseboryhmässä 10 %. Benlysta saaneista 1,2 % ja plaseboa saaneista 0,3 % joutui lopettamaan hoidon lopullisesti.

Infektiot: Infektioiden kokonaisilmaantuvuus rekisteröintiä edeltävissä SLE-tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin laskimoon tai ihon alle, oli sekä Benlysta- että plaseboryhmässä 63 %. Infektioita, joita oli vähintään 3 %:lla Benlysta-potilaista ja vähintään 1 % useammin kuin plaseboa saaneilla potilailla, olivat virusperäiset ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkitulehdus ja bakteeriperäiset virtsatieinfektiot. Vakavia infektioita ilmeni 5 %:lla potilaista sekä Benlysta- että plaseboryhmässä; näistä vakavia opportunisti-infektioita oli Benlysta-ryhmässä 0,4 % ja plaseboryhmässä 0 %. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita infektioita oli 0,7 %:lla Benlysta-potilaista ja 1,5 %:lla plasebopotilaista. Jotkut infektiot olivat vaikeita tai kuolemaan johtaneita.

Tietoja pediatriisilla SLE-potilailla havaituista infektioista löydät alla olevasta kohdasta "Pediatriiset potilaat".

SLE-nefriittitutkimuksessa potilaat saivat ennestään tavanomaista hoitoa (ks. kohta 5.1). Infektioiden yleinen ilmaantuvuus oli 82 % Benlysta saaneilla potilailla ja 76 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Vakavia infektioita esiintyi 13,8 %:lla Benlysta saaneista potilaista ja 17,0 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita esiintyi 0,9 %:lla Benlysta saaneista (2/224) ja 0,9 %:lla plaseboa saaneista (2/224) potilaista.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 52 viikkoa kestäneessä, markkinoilletulon jälkeisessä SLE-turvallisuustutkimuksessa (BEL115467) arvioitiin kuolleisuutta ja tiettyjä haittavaikutuksia aikuisilla. Vakavia infektioita esiintyi 3,7 %:lla potilaista, jotka saivat Benlysta (10 mg/painokg laskimoon) verrattuna 4,1 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita (kuten pneumonia ja sepsis) kuitenkin esiintyi 0,45 %:lla (9/2002) Benlystalla hoidetuista potilaista verrattuna 0,15 %:iin (3/2001) lumelääkettä saaneista potilaista, kun taas kokonaiskuolleisuus-ilmaantuvuus oli 0,50 % (10/2002) verrattuna 0,40 %:iin (8/2001). Suurin osa kuolemaan johtaneista infektioista ilmeni Benlysta-hoidon ensimmäisten 20 viikon aikana.

Psykkiset häiriöt: Ennen myyntiluvan myöntämistä toteutetuissa kliinisissä SLE-tutkimuksissa, joissa Benlysta-valmistetta annettiin laskimoon, vakavia psykiatrisia tapahtumia ilmoitettiin 1,2 %:lla (8/674) 10 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,4 %:lla (3/675) plaseboa saaneista potilaista. Vakavaa masennusta ilmoitettiin 0,6 %:lla (4/674) 10 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,3 %:lla (2/675) plaseboa saaneista potilaista. Benlysta-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin kaksi itsemurhaa (joista yksi 1 mg/painokg Benlysta-valmistetta saaneella potilaalla).

Markkinoilletulon jälkeisessä SLE-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia psykiatrisia tapahtumia 1,0 %:lla (20/2002) Benlysta-valmistetta saaneista ja 0,3 %:lla (6/2001) plaseboa saaneista potilaista. Vakavaa masennusta ilmoitettiin 0,3 %:lla (7/2002) Benlysta-valmistetta saaneista ja < 0,1 %:lla (1/2001) plaseboa saaneista potilaista. Vakavien itsemurha-ajatusten, vakavan itsemurhakäyttäytymisen ja ei-itsemurhahakuisen itsensä vahingoittamisen kokonaisilmaantuvuus oli 0,7 % (15/2002) Benlysta-valmistetta saaneilla ja 0,2 % (5/2001) plaseboryhmässä. Kummassakaan ryhmässä ei ilmoitettu yhtään itsemurhaa.

Yllä mainituista SLE-tutkimuksista, joissa valmistetta annettiin laskimoon, ei suljettu pois potilaita, joilla oli anamneesissa psykkisiä häiriöitä.

Kliinisestä SLE-tutkimuksesta, jossa valmistetta annettiin ihon alle, suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa psyykkisiä häiriöitä. Tässä tutkimuksessa vakavia psykiatrisia tapahtumia ilmoitettiin 0,2 %:lla (1/556) Benlysta-valmistetta saaneista eikä yhdelläkään plaseboa saaneella. Kummassakaan ryhmässä ei ilmoitettu vakavia masennukseen liittyviä tapahtumia eikä itsemurhia.

Leukopenia: Leukopeniaa raportoitiin hättätapahtumana SLE-potilailla Benlysta-ryhmässä 3 %:lla potilaista ja plaseboryhmässä 2 %:lla.

Ruoansulatuselimistö: Ylipainoisilla (painoindeksi (BMI) > 30 kg/m²) Benlysta laskimoon saaneilla SLE-potilailla oli useammin pahoinvointia, oksentelua ja ripulia kuin plaseboa saaneilla tai normaalipainoisilla potilailla (BMI ≥ 18,5–≤ 30 kg/m²). Mitkään ylipainoisten potilaiden ruoansulatuselimistön hättävähaitteet eivät olleet vakavia.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia potilaita koskeva hättävähaitteusprofiili perustuu yhteen tutkimukseen, jossa lääke annettiin ihon alle ja yhteen tutkimukseen, jossa lääke annettiin laskimoon.

52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 25 pediatria SLE-potilasta (10–17-vuotiaita) sai Benlysta-valmistetta ihon alle annoksina, jotka vastasivat aikuisten altistusta (200 mg painon mukaan määritetyin väliajoin taustalla olevien muiden lääkitysten lisänä). Tutkimuksessa todettiin turvallisuusprofiilin olevan Benlysta-valmistetta ihon alle saavilla pediatrialla potilailla yhdenmukainen belimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

52 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 53 SLE-potilasta (6-17-vuotiaita) sai Benlysta-valmistetta (10 mg/painokg laskimoon päivinä 0, 14, 28 ja sen jälkeen 28 päivän välein, taustalla olevien muiden lääkitysten lisänä). Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu 12-vuotiaiden tai sitä vanhempien pediatriassa populaatiossa (n = 43). Turvallisuustietoja alle 12-vuotiaista lapsista (n = 10) on niukasti.

Infektiot

5–11-vuotiaiden ryhmä: infektiota ilmoitettiin kahdeksalla 10:stä Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta, ja kaikilla kolmella lumelääkettä saaneella potilaalla. Vakavia infektiota ilmoitettiin yhdellä 10:stä Benlysta valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta, ja kahdella kolmesta lumelääkettä saaneesta potilaasta (ks. kohta 4.4).

12–17-vuotiaiden ryhmä: infektiota ilmoitettiin 22:lla 43:sta Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta, ja 25:llä 37:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Vakavia infektiota ilmoitettiin kolmella 43:sta Benlysta-valmistetta laskimoon saaneesta potilaasta, ja kolmella 37:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Avoimessa jatkovaiheessa oli yksi kuolemaan johtava infektio Benlysta-valmistetta laskimoon saaneella potilaalla.

Epäillyistä hättävähaitteuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähaitteuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähaitteuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Benlystan yliannostuksesta on vain vähän kliinisiä kokemuksia. Yliannostuksen yhteydessä raportoidut hättävähaitteet ovat olleet yhdenmukaisia belimumabin odotettujen hättävähaitteiden kanssa.

Ihmisille on annettu kaksi enintään 20 mg/painokg annosta 21 vuorokauden välein laskimonsisäisenä infuusiona ilman, että hättävähaitteuksia olisi ilmaantunut useammin tai että ne olisivat olleet vakavampia kuin annoksilla 1, 4 tai 10 mg/painokg.

Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa potilasta on seurattava tarkoin ja asianmukaista tukihoitoa on annettava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG04

Vaikutusmekanismi

Belimumabi on humaanin IgG1λ monoklonaalinen vasta-aine, joka on spesifinen liukoiselle ihmisen B-lymfosyytille stimuloivalle proteiinille (BLyS, käytetään myös nimityksiä BAFF ja TNFSF13B). Belimumabi estää liukoisen BLyS:n, joka on välttämätön tekijä B-solun eloonjäämiselle, sitoutumisen sen reseptoreihin B-soluissa. Belimumabi ei sitoudu suoraan B-soluihin vaan BLySiin. Näin belimumabi estää B-solujen, myös autoreaktiivisten B-solujen eloonjäämistä ja vähentää B-solujen erilaistumista immunoglobuliinia tuottaviksi plasmak soluiksi.

SLE-potilailla ja muilla autoimmuunitauteja sairastavilla BLyS-tasot ovat koholla. Plasman BLyS-tason ja SLE-taudin aktiivisuuden välillä on yhteys. BLyS-tasojen suhteellista merkitystä SLE:n patofysiologialle ei ymmärretä täysin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Benlysta annettiin laskimoon, havaittiin muutoksia biomerkkiaineissa. Aikuisilla SLE-potilailla, joilla oli hypergammaglobulinemia, IgG-arvojen havaittiin normalisoituvan viikkoon 52 mennessä 49 %:lla potilaista, jotka saivat Benlysta ja 20 %:lla plasebopotilaista.

SLE-potilaista, joilla oli anti-dsDNA-vasta-aineita, 16 % Benlysta-potilaista muuttui anti-dsDNA-negatiivisiksi viikkoon 52 mennessä ja vastaavasti 7 % plasebopotilaista.

SLE-potilailla, joiden komplementtitasot olivat alhaisia, havaittiin C3:n normalisoitumista 38 %:lla ja C4:n normalisoitumista ja 44 %:lla Benlysta-potilaista viikkoon 52 mennessä. Plasebopotilailla vastaavat luvut olivat 17 % ja 18 %.

Anti-fosfolipidivasta-aineista mitattiin vain anti-kardioliipinivasta-aineet. Anti-kardioliipini IgA-vasta-aineet vähenivät 37 % viikkoon 52 mennessä ($p = 0,0003$), anti-kardioliipini IgG-vasta-aineet vähenivät 26 % viikkoon 52 mennessä ($p = 0,0324$) ja anti-kardioliipini IgM-vasta-aineet vähenivät 25 % ($p =$ ei merkitsevä, 0,46).

Laskimonsisäisen belimumabihoidon aikana esiintyneitä muutoksia SLE-potilaiden B-solu- (mukaan lukien naiivit, muisti- ja aktivoidut B-solut sekä plasmak solut) ja IgG-arvoissa seurattiin pitkäaikaisessa kontrolloimattomassa jatkotutkimuksessa. Seitsemän ja puolen vuoden hoidon jälkeen (mukaan lukien 72 viikon päätutkimus), B-solujen alaryhmissä havaittiin huomattavaa ja pitkäkestoista vähenemistä, jolloin naiivien B-solujen vähenemisen mediaani oli 87 %, muisti-B-solujen 67 %, aktivoituneiden B-solujen 99 % ja plasmak solujen 92 % yli seitsemän vuoden hoidon jälkeen. Noin seitsemän vuoden jälkeen, IgG-arvojen havaittiin pienenevän 28 % (mediaani) ja 1,6:lla %:lla tutkittavista IgG-arvot laskivat alle 400 mg/dl. Tutkimuksen aikana raportoitujen hättätapahtumien ilmaantuvuus pysyi yleensä vakaana tai vähentyi.

Potilailla, joilla on aktiivinen SLE-nefriitti, esiintyi Benlysta-hoidon (10 mg/painokg laskimoon) tai plasebohoidon jälkeen seerumin IgG-pitoisuuksien suurenemista, johon liittyi proteiinurian väheneminen. Benlysta-ryhmässä havaittiin plaseboon verrattuna vähäisempää seerumin IgG-pitoisuuksien suurenemista, mikä oli odotettavissa belimumabin tunnetun mekanismin

perusteella. Viikon 104 kohdalla IgG-arvon prosentuaalinen mediaanisuurenema lähtötilanteesta oli Benlysta-ryhmässä 17 % ja plaseboryhmässä 37 %. Autovasta-aineiden väheneminen, komplementtitasojen suureneminen ja verenkierron B-solujen kokonaismäärän ja B-solualaryhmien pieneneminen vastasi SLE-tutkimuksissa tehtyjä havaintoja.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin laskimoon 6–17-vuotiaille pediatriisille SLE-potilaille, farmakodynaaminen vaste oli yhdenmukainen aikuisia koskevien tietojen kanssa.

Immunogeenisuus

Kerätyissä näytteissä oleva aktiivi lääkeaine heikentää neutraloivia vasta-aineita ja ei-spesifisiä lääkkeen vasta-aineita (ADA) mittaavien määritysten herkkyyttä. Tämän vuoksi ei tiedetä, minkä verran tutkimuspotilailla todella on neutraloivia vasta-aineita ja ei-spesifisiä lääkkeen vasta-aineita. Antibelimumabivasta-aineiden testitulos oli jatkuvasti positiivinen kahdessa faasin III SLE-tutkimuksessa neljällä aikuisella potilaalla 563:sta (0,7 %) 10 mg/painokg-ryhmässä ja 27 potilaalla 559:stä (4,8 %) 1 mg/painokg-ryhmässä.

Faasi III:n SLE-tutkimuksissa olleista potilaista, joilla antibelimumabivasta-aineiden testitulos oli jatkuvasti positiivinen, 1/10 (10 %) plaseboryhmän, 2/27 (7 %) 1 mg/kg-ryhmän ja 1/4 (25 %) 10 mg/kg-ryhmän potilaista koki infuusioreaktioita lääkkeen antopäivänä; infuusioreaktiot olivat kaikki ei-vakavia ja voimakkuudeltaan lieviä – kohtalaisia. Vain harvat ADA-potilaat kokivat vakavia/voimakkaita haittavaikutuksia. Infuusioreaktioiden määrä oli samanlainen potilailla, joilla antibelimumabivasta-aineiden testitulos oli jatkuvasti positiivinen kuin ADA-negatiivisilla potilailla: 75/552 (14 %) plaseboryhmässä, 78/523 (15 %) 1 mg/painokg-ryhmässä ja 83/559 (15 %) 10 mg/painokg-ryhmässä.

Belimumabivasta-aineita ei havaittu SLE-nefriittitutkimuksessa, jossa 224 aikuispotilasta sai Benlystaa 10 mg/painokg laskimoon.

Yhdessä tutkimuksessa, jossa 6-17-vuotiaille pediatriisille SLE-potilaille (n = 53) annettiin lääkettä laskimoon, yksikään potilaista ei kehittänyt belimumabille vasta-aineita.

Kliininen teho ja turvallisuus

SLE

Laskimoinfuusio aikuisilla

Laskimoon annetun Benlystan tehoa arvioitiin kahdessa randomoidussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 1684 potilasta, joilla oli kliininen SLE-diagnoosi American College of Rheumatology (ACR) -luokituksen kriteerien mukaan. Potilailla oli aktiivinen SLE-tauti, määritelmänä seulontavaiheen SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) -pisteet ≥ 6 ja tumavasta-aine (ANA) positiivinen (ANA-titteri $\geq 1:80$ ja/tai positiivinen anti-dsDNA [≥ 30 yksikköä/ml]). Potilailla oli vakiintunut SLE-lääkehoito, johon kuului (yksin tai yhdistelmänä): kortikosteroideja, malarialääkkeitä, NSAID-lääkkeitä tai muita immunosuppressantteja. Tutkimukset olivat rakenteeltaan samanlaisia, paitsi että BLISS-76-tutkimus kesti 76 viikkoa ja BLISS-52-tutkimus 52 viikkoa. Molemmissa tutkimuksissa ensisijaista tehoa mittaavat päätetapahtumat arvioitiin viikon 52 kohdalla.

Potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen SLE-nefriitti ja potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen keskushermosto (CNS) lupus, suljettiin tutkimusten ulkopuolelle.

BLISS-76 tehtiin pääasiassa Pohjois-Amerikassa ja Länsi-Euroopassa. Peruslääkityksenä oli kortikosteroideja (76 %; $> 7,5$ mg/vrk 46 %), immunosuppressantteja (56 %) ja malarialääkkeitä (63 %).

BLISS-52 tehtiin Etelä-Amerikassa, Itä-Euroopassa, Aasiassa ja Australiassa. Peruslääkityksenä oli kortikosteroideja (96 %; > 7,5 mg/vrk 69 %), immunosuppressiiveja (42 %) ja malarialääkkeitä (67 %).

Alkutilanteessa 52 %:lla potilaista tauti oli erittäin aktiivinen (SELENA SLEDAI -asteikko ≥ 10), 59 %:lla potilaista oli tautia limakalvoissa, 60 %:lla luustossa, lihaksissa ja sidekudoksessa, 16 %:lla veressä, 11 %:lla munuaisissa ja 9 %:lla verisuonistossa (BILAG A tai B lähtötilanteessa).

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli yhdistelmämuuttuja (SLE Responder Index; SLE-vasteindeksi), jossa vasteen määritelmänä oli kaikkien seuraavien kriteerien täyttyminen viikon 52 kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen:

- ≥ 4 pisteen aleneminen SELENA-SLEDAI-asteikolla, ja
- ei uusia pisteitä BILAG A -kohde-elinasteikolla (British Isles Lupus Assessment Group) tai kaksi uutta pistettä BILAG B -kohde-elinasteikolla, ja
- ei huononemista ($< 0,30$ pisteen kasvua) PGA (Physician's Global Assessment) -asteikolla

SLE-vasteindeksi mittaa miten SLE-taudin aktiivisuudessa tapahtuu paranemista ilman että minkään kehon elinjärjestelmän toiminta tai potilaan yleinen vointi huononee.

Taulukko 1. Vaste viikon 52 kohdalla

Vaste	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 ja BLISS-52 yhdistettynä	
	Plasebo ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Plasebo ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Plasebo ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
SLE-vasteindeksi	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Ero plaseboon verrattuna		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
SLE-vasteindeksin osatekijät						
Niiden potilaiden osuus, joilla SELENA- SLEDAI laski ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Niiden potilaiden osuus, joiden BILAG-indeksi ei huonontunut	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Niiden potilaiden osuus, joiden PGA-indeksi ei huonontunut	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

¹Kaikki potilaat saivat tavanomaista hoitoa.

Näiden kahden tutkimuksen yhdistettyjen tietojen analyysissä potilaista, jotka saivat lähtötilanteessa $> 7,5$ mg/vrk prednisonia (tai vastaavaa) ja joiden keskimääräistä kortikosteroidiannosta pienennettiin vähintään 25 %:lla lähtötilanteesta siten, että annos vastasi $\leq 7,5$ mg/vrk prednisonia viikkoina 40–52, oli Benlysta-ryhmässä 17,9 % ja plaseboryhmässä 12,3 % ($p = 0,0451$).

SLE:n aktivoitumista mitattiin muunnetulla SELENA SLEDAI -aktivoitumisindeksillä (SLE Flare Index). Keskimääräinen aika ensimmäiseen aktivoitumiseen oli pidempi yhdistetyssä Benlysta-ryhmässä verrattuna plaseboryhmään (110 vrk vs 84 vrk; riskitiheyssuhde 0,84; $p = 0,012$). Vaikeita aktivoitumisia havaittiin 52 seurantaviikon aikana 15,6 %:lla Benlysta-potilaista ja 23,7 %:lla plaseboryhmässä (havaittu hoitoero = -8,1%; riskisuhde 0,64; $p = 0,0011$).

Yhdistetyissä tiedoissa FACIT-väsymysasteikolla (FACIT Fatigue scale) mitattuna Benlysta lievitti väsymystä verrattuna plaseboon. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 52 on merkitsevästi parempi Benlystalla kuin plasebolla (4,70 vs 2,46; $p = 0,0006$).

Ensisijaisen päätetapahtuman yhden muuttujan ja useiden muuttujien analyysi etukäteen määritetyissä alaryhmissä osoitti, että hyöty oli suurin potilailla, joiden tauti oli aktiivisempi, mukaan lukien potilaat, joiden SELENA SLEDAI -pisteet olivat ≥ 10 tai potilaat, jotka tarvitsivat steroideja taudin hallintaan tai potilaat, joilla komplementtitasot olivat alhaisia.

Post-hoc-analyysissä on havaittu alaryhmiä, joilla vaste on voimakas, esim. potilaat, joilla on lähtötilanteessa alhainen komplementtitaso ja positiivinen anti-dsDNA. Tulokset tässä esimerkkiryhmässä, jossa tautiaktiivisuus on suurempi, ks. taulukko 2. Näistä potilaista 64,5 %:lla SELENA SLEDAI -pisteet olivat lähtötilanteessa ≥ 10 .

Taulukko 2. Potilaat, joilla lähtötilanteessa alhainen komplementtitaso ja positiivinen anti-dsDNA

Alaryhmät	Positiivinen anti-dsDNA JA alhainen komplementtitaso	
	Plasebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
SRI vaste viikon 52 kohdalla (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		19,8
SRI vaste (pois lukien komplementti- ja anti-dsDNA-muutokset) viikon 52 kohdalla (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		17,3
Vaikeita taudin aktivoitumisia 52 viikon aikana		
Niiden potilaiden osuus, joilla oli vakava aktivoituminen (%)	29,6	19,0
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		10,6
Vaikeaan aktivoitumiseen kulunut aika [riskitiheyssuhde (95 % CI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p = 0,0038)
Prednisoniannoksen pienentäminen ≥ 25 % lähtötilanteesta ≤ 7.5 mg/vrk viikkoina 40–52 ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		6,3
FACIT-väsymysasteikon pisteiden paraneminen lähtötilanteesta viikon 52 kohdalla (keskiarvo)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		2,21
BLISS-76 tutkimus yksinään	Plasebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
SRI-vasteen saaneiden osuus viikolla 76 (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Havaittu hoitoero verrattuna plaseboon (%)		12,1

¹Potilailla, joiden prednisoniannos >7.5 mg/vrk lähtötilanteessa

Benlysta -valmisteen tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä yksisyklisesti rituksimabiin arvioitiin faasi III, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 104 viikon tutkimuksessa (BLISS/BELIEVE) 292 potilaalla. Ensisijainen päätetapahtuma oli koehenkilöiden osuus, joiden tautitila oli parantunut, minkä määritelmänä oli SLEDAI-2K pistemäärä ≤ 2 ilman immuunisalpaajan käyttöä ja kortikosteroidin käyttö prednisonia vastaavalla annoksella ≤ 5 mg/vrk viikolla 52. Tämä saavutettiin 19,4 % (n = 28/144) Benlystan ja rituksimabin yhdistelmällä hoidetuista potilaista ja 16,7 % (n = 12/72) Benlystan ja lumelääkkeen yhdistelmällä (vetosuhde 1,27; 95 % CI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Enemmän haittavaikutuksia (91,7 % vs. 87,5 %), vakavia haittavaikutuksia (22,2 % vs. 13,9 %) ja vakavia infektoita (9,0 % vs. 2,8 %) havaittiin Benlystan ja rituksimabin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla verrattu Benlystan ja lumelääkkeen yhdistelmällä hoidettuihin potilaisiin.

SLE-nefriitti

Edellä kuvatuista laskimonsisäisistä SLE-tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen SLE-nefriitti. 11 %:lla potilaista oli kuitenkin lähtötilanteessa munuaiselinten alueen

vaikutuksia (BILAG A- tai B-arvioinnin perusteella). Seuraava aktiivisen SLE-nefriitin tutkimus on tehty.

Laskimoon annettavan Benlystan (10 mg/painokg 1 tunnin ajan päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein) tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 104 viikon pituisessa, satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (BEL114054) 448 potilaalla, joilla oli aktiivinen SLE-nefriitti. Potilailla oli kliininen SLE-diagnoosi ACR-luokituksen (American College of Rheumatology) kriteerien mukaan, biopsialla vahvistettu luokan III, IV ja/tai V SLE-nefriitti ja seurentavaiheessa aktiivinen munuaistauti, joka vaati tavanomaista hoitoa. Tavanomainen hoito sisälsi kortikosteroideja, 0–3 laskimonsisäistä metyyliiprednisoloni-annosta (500–1000 mg/annos) ja sen jälkeen oraalinen prednisoni 0,5–1 mg/kg /vrk, jolloin päivittäinen kokonaisannos on ≤ 60 mg/vrk, joka kaventuu arvoon ≤ 10 mg/vrk viikkoon 24 mennessä:

- mykofenolaattimofetiili 1-3 g/vrk suun kautta tai mykofenolaattinatrium 720–2160 mg/vrk suun kautta induktio- ja ylläpitohoitona tai
- 500 mg syklofosfamidia laskimoon 2 viikon välein 6 infuusiona induktiohoitona ja sen jälkeen atsatiopriini suun kautta tavoiteannoksella 2 mg/kg/vrk ylläpitohoitona.

Tutkimus toteutettiin Aasiassa, Pohjois-Amerikassa, Etelä-Amerikassa ja Euroopassa. Potilaiden mediaani-ikä oli 31 vuotta (vaihteluväli: 18–77 vuotta), ja valtaosa (88 %) oli naisia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli primaarinen tehoa mittaava munuaisvaste (PERR) viikon 104 kohdalla. PERR-vasteeksi määriteltiin viikon 100 kohdalla todettu vaste, joka vahvistettiin viikon 104 kohdalla seuraavien parametrien toistomittauksella: virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 20 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta.

Merkittäviä toissijaisia päätetapahtumia olivat:

- Täydellinen munuaisvaste (CRR), jollaiseksi määriteltiin viikon 100 kohdalla todettu vaste, joka vahvistettiin viikon 104 kohdalla seuraavien parametrien toistomittauksella: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ja eGFR-arvo ≥ 90 ml/min/1,73m² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 10 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta.
- PERR viikon 52 kohdalla.
- Aika munuaistapahtumaan tai kuolemaan (munuaistapahtumaksi määriteltiin ensimmäistä kertaa esiintyvä loppuvaiheen munuaissairaus, seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, munuaistoiminnan heikentyminen [proteinurian lisääntyminen ja/tai munuaisten vajaatoiminta] tai munuaissairauteen liittyvän kielletyn hoidon saaminen).

PERR- ja CRR-päätetapahtumien yhteydessä vasteeksi määritettiin steroidihodon pienentäminen arvoon ≤ 10 mg/vrk viikosta 24 alkaen. Näiden päätetapahtumien osalta hoidon katsottiin epäonnistuneen potilailla, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti, saivat kiellettyjä lääkkeitä tai vetäytyivät tutkimuksesta ennenaikaisesti.

PERR:n saavutti viikon 104 kohdalla merkitsevästi suurempi osuus Benlystaa saaneista potilaista kuin plaseboa saaneista. Myös merkittävien toissijaisten päätetapahtumien osalta Benlysta-ryhmässä todettiin merkitsevää paranemista plaseboryhmään verrattuna (taulukko 3).

Taulukko 3. Tehotulokset aikuisilla SLE-nefriittipotilailla

Tehon päätetapahtuma	Plasebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Ero plaseboon verrattuna	Vetosuhde (OR) / riskitiheysuhde (HR) plaseboon verrattuna (95 % CI)	P-arvo
PERR viikon 104 kohdalla¹					
Vasteen saavuttaneita	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311

Tehon päätetapahtuma	Plasebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Ero plaseboon verrattuna	Vetosuhde (OR) / riskitiheyssuhde (HR) plaseboon verrattuna (95 % CI)	P-arvo
PERR:n osatekijät					
Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde ≤ 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/1,73m ² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 20 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Ei hoidon epäonnistumista ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR viikon 104 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR:n osatekijät					
Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde < 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/1,73m ² tai ei eGFR-arvon pienenemistä > 10 %:lla aktivoitumista edeltävästä arvosta	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Ei hoidon epäonnistumista ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR viikon 52 kohdalla¹ Vasteen saavuttaneita	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Aika munuaistapahtumaan tai kuolemaan¹ Tapahtuman kokeneiden potilaiden prosenttiosuus ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tapahtumaan kulunut aika (riskitiheyssuhde [95 % CI])			-	HR 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹PERR viikon 104 kohdalla oli ensisijainen tehoanalyysi; CRR viikon 104 kohdalla, PERR viikon 52 kohdalla ja munuaistapahtumaan tai kuolemaan kulunut aika sisältyivät ennalta määritettyyn testaushierarkiaan.

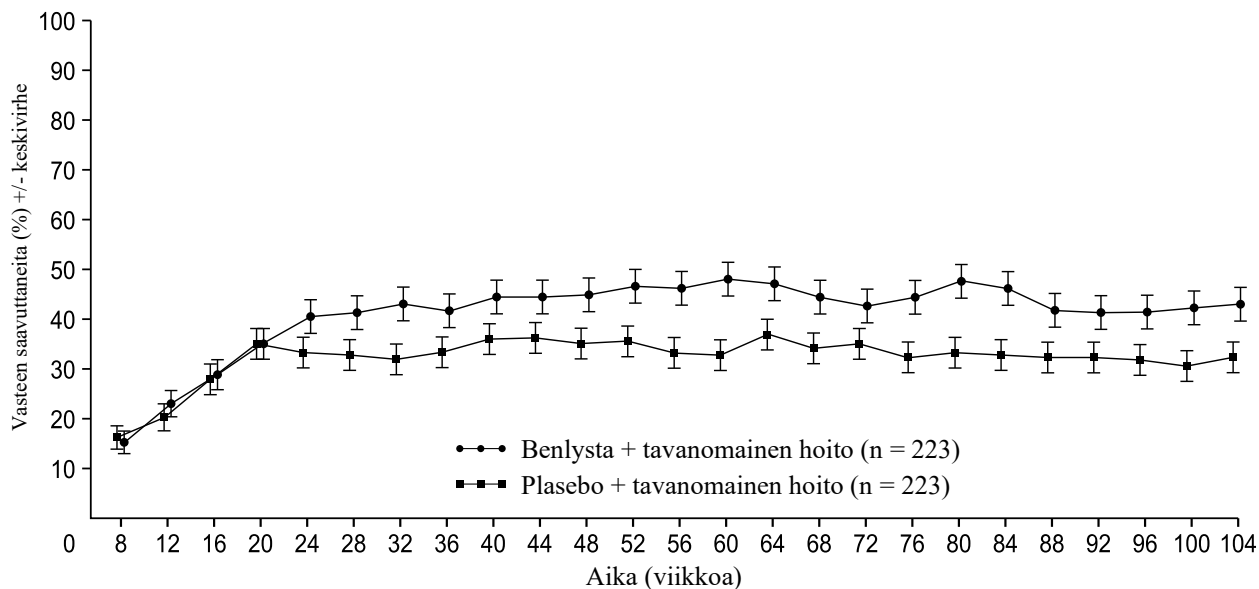
²Kun analyysistä jätettiin pois kuolemat (1 Benlysta-ryhmässä; 2 plaseboryhmässä), munuaistapahtuman kokeneiden potilaiden prosenttiosuus oli Benlysta-ryhmässä 15,2 % ja plaseboryhmässä 27,4 % (HR = 0,51; 95 % CI: 0,34, 0,78).

³Hoidon epäonnistuminen: Potilaat, jotka ottivat protokollan vastaista lääkitystä.

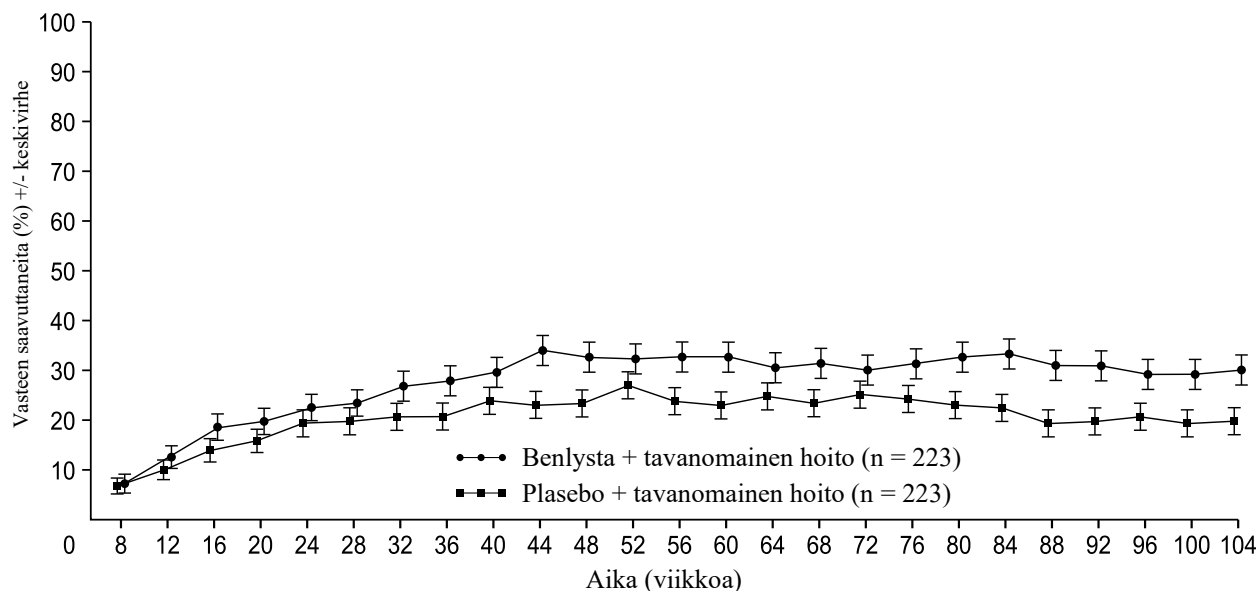
Benlystaa saaneista potilaista numeerisesti suurempi prosenttiosuus saavutti PERR:n plaseboa saaneisiin verrattuna viikolta 24 alkaen, ja hoitojen välinen ero säilyi viikolle 104 asti. Viikolta 12 alkaen Benlystaa saaneista potilaista numeerisesti suurempi prosenttiosuus saavutti CRR:n plaseboa saaneisiin verrattuna, ja numeerinen ero säilyi viikolle 104 asti (kuva 1).

Kuva 1. SLE-nefriittia sairastavien aikuisten vasteprosentit käynneittäin

Primaarinen tehoa mittaava munuaisvaste (PERR)

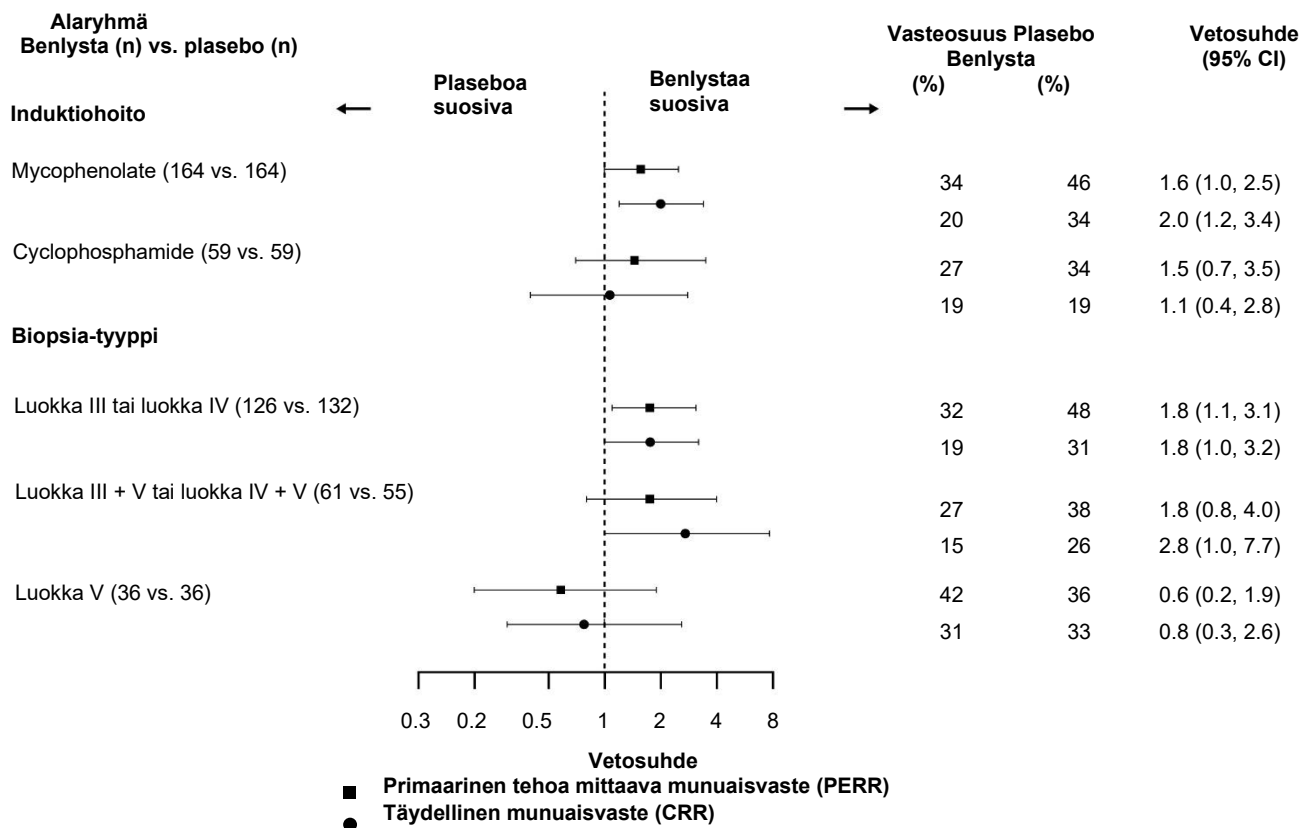


Täydellinen munuaisvaste (CRR)



Kuvailevissa alaryhmäanalyysissä tehon keskeisiä päätetapahtumia (PERR ja CRR) tutkittiin induktio-ohjelman (mykofenolaatti tai syklofosfamidi) ja biopsialuokan (luokka III tai IV, luokka III + V tai luokka IV + V tai luokka V) mukaan (kuva 2).

Kuva 2. PERR: n ja CRR: n kerroinsuhde viikolla 104 alaryhmissä



Ikä ja etninen tausta

Ikä

Laskimoon tai ihon alle annettavan Benlystan tehossa tai turvallisuudessa ei havaittu eroja ≥ 65 -vuotiailla SLE-potilailla verrattuna lumelääkekontrolloitujen tutkimusten tutkimuspopulaatioon; ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden lukumäärä (62 potilasta (teho) ja 219 potilasta (turvallisuus)) ei kuitenkaan ole riittävän suuri, jotta voitaisiin määrittää onko vaste iäkkäillä erilainen nuoriin potilaisiin verrattuna.

Tummaihoiset potilaat

Benlysta-valmiste annettiin laskimoon tummaihoisille SLE-potilaille satunnaistetussa (2: 1), kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa 52 viikon III / IV-vaiheen tutkimuksessa (EMBRACE). Tehoa arvioitiin 448 potilaalla. SRI-S2K-vastetta saavien tummaihoisten potilaiden osuus oli suurempi Benlysta-valmistetta saaneilla potilailla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä verrattuna plaseboon. Muiden tutkimusten tulosten mukaisesti tummaihoisilla potilailla, joilla oli korkea sairausaktiivisuus (alhainen komplementti ja positiivinen anti-dsDNA lähtötilanteessa, $n = 141$), SRI-S2K-vaste oli 45,1 % Benlysta 10 mg/painokg valmisteella verrattuna 24,0 % plaseboon (kerroinsuhde 3,00; 95 % CI: 1,35-6,68).

Pediatriset potilaat

SLE

Benlysta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 52 viikon tutkimuksessa (PLUTO) 93 pediatrisella potilaalla, joilla oli kliininen SLE-diagnoosi ACR-luokitusperusteiden mukaisesti. Potilailla oli aktiivinen SLE-tauti, jonka määritelmänä oli SELENA-SLEDAI-pisteet ≥ 6 ja positiiviset autovasta-aineet seulontavaiheessa,

kuten aikuistutkimuksissa on kuvattu. Potilailla oli vakaa SLE-hoito (hoitosuositusten mukaisesti), ja samanlaiset sisäänotto- ja poissulkukriteerit kuin aikuistutkimuksissa. Potilaita, joilla oli vaikea aktiivinen lupusnefriitti, vaikea aktiivinen keskushermoston lupus, primaarinen immuunipuutos, IgA-puutos tai hoitoa vaativia akuutteja tai kroonisia infektioita, ei sisällytetty tutkimukseen. Tutkimus tehtiin Yhdysvalloissa, Etelä-Amerikassa, Euroopassa ja Aasiassa. Potilaiden iän mediaani oli 15 vuotta (vaihteluväli 6–17 vuotta). 5–11-vuotiaiden ryhmässä (n = 13) SELENA-SLEDAI-pistemäärä vaihteli välillä 4–13 ja 12–17-vuotiaiden ryhmässä (n = 79) SELENA-SLEDAI-pistemäärä vaihteli välillä 4 – 20. Suurin osa (94,6 %) potilaista oli naisia. Tutkimus ei ollut voimaltaan soveltuva tilastollisiin vertailuihin ja kaikki tulokset ovat kuvailevia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli SLE-vasteindeksi (SRI) viikolla 52, kuten aikuisilla tehdyissä suonensisäisissä tutkimuksissa on kuvattu. Pediatrisista potilaista suurempi osuus Benlysta-hoitoa saaneista saavutti SRI-vasteen verrattuna plasebo saaneisiin. Vasteet päätetapahtuman yksittäisten osatekijöiden osalta, olivat yhdenmukaisia SRI-vasteen kanssa (taulukko 4).

Taulukko 4. – Pediatrinen vaste viikolla 52

Vaste¹	Plasebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE-vasteindeksi (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,49 (0,64, 3,46)
SLE-vasteindeksin osatekijät		
Niiden potilaiden osuus, joilla SELENA-SLEDAI laski ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,62 (0,69, 3,78)
Niiden potilaiden osuus, joiden BILAG-indeksi ei huonontunut (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,96 (0,77, 4,97)
Niiden potilaiden osuus, joiden PGA-indeksi ei huonontunut (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Vetosuhde (OR; 95 % CI) vs. plasebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹Analyyseistä poissuljettiin kaikki tapaukset joista puuttui minkä tahansa osatekijän arviointi lähtötilanteessa (1 plasebo).

Potilailla, joilla oli vaikea aktivoituminen/pahenemisvaihe, mediaaniaika ensimmäiseen vaikeaan aktivoitumiseen oli tutkimuksen päivä 150 Benlysta-ryhmässä ja päivä 113 lumelääkeryhmässä. Vaikeita aktivoitumisia havaittiin 17,0 %: lla Benlysta-ryhmässä verrattuna 35,0 %: iin lumelääkeryhmässä 52 havaintoviikon aikana (havaittu ero hoitojen välillä = 18,0 %; riskisuhde = 0,36; 95 % CI: 0,15, 0,86). Tämä oli linjassa suonensisäisistä aikuistutkimuksista tehtyjen havaintojen kanssa.

Kansainvälisen pediatrien reumatutkimusten yhdistyksen/American College of Rheumatologyn (PRINTO/ACR) asettamia nuorten SLE-vasteen arviointikriteereitä käytettäessä suurempi osuus Benlysta-valmistetta saaneista pediatrisista potilaista osoitti paranemista verrattuna plaseboon (taulukko 5).

Taulukko 5. – PRINTO/ACR vaste viikolla 52

	Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 50 %:n paranema kahdessa viidestä osatekijästä ¹ ja yli 30 %:n huononema enintään yhdessä jäljellä olevista		Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 30 %:n paranema kolmessa viidestä osatekijästä ¹ ja yli 30 %:n huononema enintään yhdessä jäljellä olevista	
	Plasebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Plasebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Vaste, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Havaittu ero vs. plasebo		25,38		25,33
Vetosuhde (95 % CI) vs. plasebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹Viisi PRINTO/ACR-osatekijää olivat prosentuaalinen muutos seuraavissa muuttujissa viikolla 52: vanhempien yleinen arviointi (vanhemman GA), PGA, SELENA SLEDAI-pisteet, vuorokausivirtsan proteinurea, ja lasten elämänlaatua mittaavan kyselyn (PedsQL GC) fyysisen toiminnan pisteet.

5.2 Farmakokinetiikka

Alla mainitut laskimoon annetun valmisteen farmakokineettiset parametrit perustuvat niiden 563 SLE-potilaan parametrien arvioihin, jotka saivat Benlystaa 10 mg/painokg kahdessa faasin III tutkimuksessa.

Imeytyminen

Benlysta annetaan laskimonsisäisellä infuusiolla. Belimumabin maksimipitoisuudet seerumissa havaittiin yleensä, kun infuusio lopetettiin tai pian infuusion lopettamisen jälkeen. Korkein pitoisuus seerumissa oli 313 mikrog/ml (vaihteluväli: 173–573 mikrog/ml); tämä on laskettu simuloimalla pitoisuuden aikaprofiilia käyttäen populaatiofarmakokineettisen mallin parametrien tyypillisiä arvoja.

Jakautuminen

Belimumabi jakautui kudoksiin siten, että sen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli noin 5 litraa.

Biotransformaatio

Belimumabi on proteiini, jonka oletettu metaboliareitti on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi laajalti jakautuneiden proteolyyttisten entsyymien avulla. Klassisia biotransformaatiotutkimuksia ei ole tehty.

Eliminaatio

Seerumin belimumabipitoisuudet alenivat bi-eksponentiaalisesti, jakautumisen puoliintumisaika oli 1,75 vuorokautta ja terminaalinen puoliintumisaika 19,4 vuorokautta. Systeeminen puhdistuma oli 215 ml/vrk (vaihteluväli: 69–622 ml/vrk).

SLE-nefriittitutkimus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi toteutettiin 224 aikuisella SLE-nefriittipotilaalla. Potilaat saivat 10 mg/painokg Benlystaa laskimoon (päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 28 vrk välein enimmillään 104 viikon ajan). Belimumabin puhdistuma oli SLE-nefriittipotilailla munuaistaudin aktiivisuuden takia aluksi suurempi kuin SLE-tutkimuksissa, mutta 24 hoitoviikon jälkeen ja koko loppututkimuksen

ajan belimumabin puhdistuma ja altistus olivat samaa luokkaa kuin aikuisilla SLE-potilailla, jotka saivat 10 mg/painokg Benlystaa laskimoon.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat: Farmakokineettiset parametrit perustuvat 53 potilaan populaatiofarmakokineettisen analyysin yksittäisiin parametriarvioihin pediatriisilla SLE-potilailla tehdyssä tutkimuksessa. Kun lääkettä annettiin 10 mg/painokg päivinä 0, 14 ja 28 ja sen jälkeen 4 viikon välein, belimumabialtistus oli samanlainen lapsilla ja aikuisilla SLE-potilailla. Vakaan tilan geometriset keskiarvot C_{max}, C_{min} ja AUC-arvoille olivat 305 µg/ml, 42 µg/ml ja 2569 päivää • µg/ml 5-11-vuotiaiden ryhmässä ja 317 µg/ml, 52 µg/ml ja 3126 päivää • µg/ml 12 - 17-vuotiaiden ryhmässä.

Iäkkäät: Benlysta-valmistetta on tutkittu vain pienellä määrällä iäkkäitä potilaita. Ikä ei vaikuttanut belimumabialtistukseen infuusiota saaneiden potilaiden populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä. Iän vaikutusta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois ottaen huomioon ≥ 65-vuotiaiden potilaiden pieni määrä.

Munuaisten vajaatoiminta: Erillisiä tutkimuksia ei ole tehty selvittämään munuaisten toiminnanvajausten merkitystä belimumabin farmakokinetiikkaan. Benlystan kliinisen kehitysohjelman aikana Benlystaa tutkittiin potilailla, joilla oli SLE ja munuaisten vajaatoiminta (261 henkilöä, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ja < 60 ml/min; 14 henkilöä, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ja < 30/min). Populaatiofarmakokinetiikkamallin mukaan arvioituna systeemisen puhdistuman heikentyminen munuaisten vajaatoimintaryhmien keskiarvojen kohdalla verrattuna potilaisiin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli populaatiofarmakokinetiikan mediaanin mukainen (79,9 ml/min), oli 1,4 % lievissä tapauksissa (75 ml/min), 11,7 % keskivaikeissa (45 ml/min) ja 24,0 % (22,5 ml/min) vaikeissa munuaisten vajaatoimintatapauksissa. Vaikka proteinurea (≥ 2g/vrk) lisäsi belimumabin puhdistumaa ja kreatiniinipuhdistuman pieneneminen pienensi belimumabin puhdistumaa, nämä vaikutukset olivat odotetun vaihteluvälin sisällä. Sen vuoksi potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ei suositella annosten muuttamista.

Maksan vajaatoiminta: Erillisiä tutkimuksia ei ole tehty selvittämään maksan vajaatoiminnan merkitystä belimumabin farmakokinetiikkaan. IgG1-molekyylit, kuten belimumabi, kataboloituvat laajalti levinneiden proteolyttisten entsyymien avulla. Nämä entsyymit eivät rajoitu maksakudokseen, ja maksan toiminnan muutokset eivät todennäköisesti vaikuta belimumabin eliminoitumiseen.

Paino/painoindeksi (BMI)

Painon mukaan määritetty belimumabiannostus johtaa alipainoisten henkilöiden (BMI < 18.5) alempaan altistukseen ja ylipainoisten henkilöiden (BMI ≥ 30) suurempaan altistukseen. BMI:stä johtuvat erot altistuksessa eivät johtaneet vastaaviin eroihin tehossa. Ylipainoisten, jotka saivat 10 mg/painokg belimumabia, lisääntynyt altistus ei johtanut yleensä ottaen haittavaikutusten tai vakavien haittavaikutusten määrän lisääntymiseen verrattuna plaseboa saaneisiin. Ylipainoisilla havaittiin kuitenkin enemmän pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Mitkään näistä ruuansulatuskanavan tapahtumista ylipainoisilla eivät olleet vakavia. Annoksen muuttamista ei suositella alipainoisille tai ylipainoisille potilaille.

Siirtyminen laskimoon annettavasta hoidosta ihonalaiseen antoon

SLE

Kun SLE-potilaat siirtyivät laskimoon 4 viikon välein annetuista 10 mg/painokg belimumabiannoksista saamaan 200 mg annoksia ihon alle, ja käytettiin 1–4 viikon vaihtoväliä, annosta edeltävä seerumin belimumabipitoisuus oli ensimmäisen ihon alle annettavan annoksen kohdalla lähellä myöhempää ihonalaisella hoidolla saavutettua vakaan tilan minimipitoisuutta (ks. kohta 4.2).

Populaatiofarmakokinetiikan parametrien simulaatioissa vakaan tilan keskimääräiset belimumabipitoisuudet olivat samanlaiset annettaessa 200 mg ihon alle kerran viikossa (aikuispotilaille ja 5 – < 18-vuotiaille, ≥ 50 kg painaville pediatriksille potilaille), 10 vrk:n välein (5 – < 18-vuotiaille, 30 – < 50 kg painaville pediatriksille potilaille) tai 2 viikon välein (5 – < 18-vuotiaille, 15 – < 30 kg painaville pediatriksille potilaille) kuin annettaessa 10 mg/painokg laskimoon 4 viikon välein.

SLE-nefriitti

Kun SLE-nefriittipotilaat siirtyvät laskimoon annettavasta belimumabista (10 mg/painokg) ihon alle annettavaan belimumabiin (200 mg viikossa) 1–2 viikon kuluttua ensimmäisistä kahdesta laskimoon annetusta annoksesta, seerumin keskimääräisten belimumabipitoisuuksien ennustetaan olevan populaatiofarmakokinetiikan simulaatioiden perusteella samaa luokkaa kuin potilailla, jotka saavat 10 mg/painokg laskimoon 4 viikon välein (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Apinoille laskimonsisäisesti ja ihon alle annosteltu belimumabi sai odotetusti aikaan perifeeristen ja imusolukudosten B-solujen määrän vähenemistä, mihin ei liittynyt toksikologisia löydöksiä.

Lisääntymistutkimuksia on tehty kantavilla cynomolgus-apinoilla, jotka saivat belimumabia 150 mg/painokg laskimonsisäisenä infuusiona (noin 9-kertainen altistus verrattuna ihmisen oletettavaan maksimiannokseen) joka toinen viikko aina viikkoon 21 saakka. Belimumabihoidolla ei ollut suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta emoon kohdistuvaan toksisuuteen, kehitystoksisuuteen tai teratogeenisuuteen.

Hoitoon liittyviä löydöksiä olivat vain B-solujen odotettavissa oleva, korjautuva väheneminen sekä emoilla että poikasilla ja korjautuva IgM:n väheneminen poikasilla. B-solujen määrä korjaantui belimumabihoidon lopettamisen jälkeen noin 1 vuodessa synnytyksen jälkeen aikuisilla apinoilla ja kolmessa kuukaudessa poikasilla; IgM-tasot poikasilla, jotka olivat altistuneet belimumabille *in utero*, korjaantuivat kuuden kuukauden ikään mennessä.

Vaikutuksia koiraan ja naaraan hedelmällisyyteen arvioitiin apinoilla kuusi kuukautta kestäneissä toistuvan annoksen toksikologisissa tutkimuksissa, jossa belimumabia annettiin enintään 50 mg/painokg. Hoidosta aiheutuvia muutoksia ei havaittu koiraiden eikä naaraiden lisääntymiselimissä sukukypsillä eläimillä. Epävirallinen kuukautiskierron arviointi ei osoittanut belimumabiin liittyviä muutoksia.

Koska belimumabi on monoklonaalinen vasta-aine, genotoksisuus tutkimuksia ei ole tehty. Karsinogeenisuustutkimuksia tai hedelmällisyystutkimuksia (koirailla tai naarailla) ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Natriumsitraatti (E331)
Sakkaroosi
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Benlysta ei ole yhteensopiva 5 %:n glukoosin kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

5 vuotta

Liuotettu liuos

Jos liuosta, joka on saatu liuottamalla kuiva-aine injektionesteisiin käytettävään veteen, ei käytetä välittömästi, se on suojattava suoralta auringonvalolta ja säilytettävä jääkaapissa 2 °C–8 °C.

Liuotettu ja laimennettu infuusioneste

Liuosta, jossa Benlysta on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteeseen, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusionesteeseen tai laktaattipitoiseen Ringerin infuusionesteeseen, voidaan säilyttää 2 °C–8 °C lämpötilassa tai huoneenlämmössä (15 °C–25 °C).

Kokonaisaika Benlystan liuottamisesta infuusion päättymiseen ei saa ylittää kahdeksaa tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

120 mg kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo (5 ml, tyypin 1 lasia), jossa silikonoitu kumikorkki (klorobutyyli). Pullo on suljettu repäistävällä alumiinisuojuksella.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

400 mg kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo (20 ml, tyypin 1 lasia), jossa silikonoitu kumikorkki (klorobutyyli). Pullo on suljettu repäistävällä alumiinisuojuksella.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

120 mg:n infuusionesteen valmistaminen

Liuottaminen

Liuottaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.

Anna injektiopullon lämmetä 10–15 minuuttia huoneenlämpöiseksi (15 °C–25 °C).

On suositeltavaa käyttää 21-25 gaugen neulaa, kun kumikorkki lävistetään liuottamista ja laimentamista varten.

120 mg belimumabia sisältävän kertakäyttöön tarkoitetun injektiopullon sisältö liuotetaan 1,5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Tämän liuoksen belimumabipitoisuus on 80 mg/ml.

Vaahoamisen estämiseksi injektionesteisiin käytettävä vesi on ruiskutettava injektiopullon reunaa kohti. Pyörittele injektiopulloa kevyesti 60 sekuntia. Anna injektiopullon olla huoneenlämmössä (15 °C–25 °C) liuottamisen ajan, pyöritellen sitä kevyesti 60 sekunnin ajan joka viides minuutti, kunnes kuiva-aine on liuennut. Älä ravista. Yleensä kuiva-aine liukenee kokonaan 10–15 minuutissa veden lisäämisestä, mutta joskus se voi viedä jopa 30 minuuttia.

Suojaa liuotettu liuos auringolta.

Jos Benlystan liuottamiseen käytetään mekaanista liuotuslaitetta, vauhti ei saa ylittää 500 kierrosta minuutissa eikä injektiopulloa saa pyörittää pitempään kuin 30 minuuttia.

Benlystan liuottamisen jälkeen liuoksen pitäisi olla opalisovaa ja väriltään väritöntä tai vaaleankeltaista. Liuoksessa ei pitäisi olla partikkeleita. On kuitenkin todennäköistä ja hyväksyttävää, että liuoksessa on pieniä ilmakuplia.

Liuottamisen jälkeen yhdestä injektiopullosta voidaan vetää 1,5 ml liuosta (vastaten 120 mg belimumabia).

Laimentaminen

Liuotettu lääkevalmiste laimennetaan 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionestettä tai laktaattipitoista Ringerin infusionestettä. Potilaille, joiden paino on 40 kg tai alle, voidaan harkita 100 ml näitä laimennusaineita sisältäviä infuusiopusseja edellyttäen, että tuloksena oleva belimumabin pitoisuus infuusiopussissa ei ylitä 4 mg/ml.

5 % glukoosi-injektioneste ei ole yhteensopiva Benlystan kanssa ja sitä ei saa käyttää.

Ota 250 ml:n (tai 100 ml:n) infuusionestepussista tai -pullosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionestettä tai laktaattipitoista Ringerin infusionestettä potilaan annokseen tarvittavan liuotetun Benlysta-liuoksen määrää vastaava tilavuus ja hävitä se. Lisää sitten tarvittava määrä liuotettua Benlysta-liuosta infuusiopussiin tai -pulloon. Sekoita liuos kääntämällä pussi tai pullo kevyesti toisin päin. Injektiopulloihin käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Ennen Benlystan antamista potilaalle tarkista liuoksen ulkonäkö mahdollisten partikkeleiden ja värivirheiden havaitsemiseksi. Hävitä liuos, jos havaitset siinä partikkeleita tai värivirheen.

Kokonaisaika Benlystan liuottamisesta infuusion päättymiseen ei saa ylittää kahdeksaa tuntia.

400 mg:n infuusionesteen valmistaminen

Liuottaminen

Liuottaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Anna injektiopullon lämmetä 10–15 minuuttia huoneenlämpöiseksi (15 °C–25 °C).

On suositeltavaa käyttää 21-25 gaugen neulaa, kun kumikorkki lävistetään liuottamista ja laimentamista varten.

400 mg belimumabia sisältävän kertakäyttöön tarkoitetun injektiopullon sisältö liuotetaan 4,8 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Tämän liuoksen belimumabipitoisuus on 80 mg/ml.

Vaahoamisen estämiseksi injektionesteisiin käytettävä vesi on ruiskutettava injektiopullon reunaa kohti. Pyörittele injektiopulloa kevyesti 60 sekuntia. Anna injektiopullon olla huoneenlämmössä (15 °C–25 °C) liuottamisen ajan, pyöritellen sitä kevyesti 60 sekunnin ajan joka viides minuutti,

kunnes kuiva-aine on liennut. Älä ravista. Yleensä kuiva-aine liukenee kokonaan 10–15 minuutissa veden lisäämisestä, mutta joskus se voi viedä jopa 30 minuuttia.

Suojaa liuotettu liuos auringolta.

Jos Benlystan liuottamiseen käytetään mekaanista liuotuslaitetta, vauhti ei saa ylittää 500 kierrosta minuutissa eikä injektiopulloa saa pyörittää pitempään kuin 30 minuuttia.

Benlystan liuottamisen jälkeen liuoksen pitäisi olla opalisovaa ja väriltään väritöntä tai vaaleankeltaista. Liuoksessa ei pitäisi olla partikkeleita. On kuitenkin todennäköistä ja hyväksyttävää, että liuoksessa on pieniä ilmakuplia.

Liuottamisen jälkeen yhdestä injektiopullosta voidaan vetää 5 ml liuosta (vastaten 400 mg belimumabia).

Laimentaminen

Liuotettu lääkevalmiste laimennetaan 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionestettä tai laktaattipitoista Ringerin infusionestettä.

5 % glukoosi-injektioliuos ei ole yhteensopiva Benlystan kanssa ja sitä ei saa käyttää.

Ota 250 ml:n infusionestepussista tai -pullosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionestettä tai laktaattipitoista Ringerin infusionestettä potilaan annokseen tarvittavan liuotetun Benlysta-liuoksen määrää vastaava tilavuus ja hävitä se. Lisää sitten tarvittava määrä liuotettua Benlysta-liuosta infuusiopussiin tai -pulloon. Sekoita liuos kääntämällä pussi tai pullo kevyesti toisin päin. Injektiopulloihin käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Ennen Benlystan antamista potilaalle tarkista liuoksen ulkonäkö mahdollisten partikkeleiden ja värivirheiden havaitsemiseksi. Hävitä liuos, jos havaitset siinä partikkeleita tai värivirheen.

Kokonaisaika Benlystan liuottamisesta infuusion päättymiseen ei saa ylittää kahdeksaa tuntia.

Antotapa

Benlysta annetaan tunnin kestäväenä infuusiona.

Benlystaa ei saa antaa infuusiona samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta. Benlystan antamista samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole selvitetty fysikaalisilla tai biokemiallisilla yhteensopivuustutkimuksilla.

Benlystan ja polyvinyylikloridi- tai polyolefiinipussien välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/700/001 1 injektiopullo – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 injektiopullo – 400 mg

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.7.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.2.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

tai

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

TAI

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava alla olevat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on myös toimitettava raportti pitkäaikaisesta kontrolloidusta turvallisuusrekisteristä, jossa kaikkia potilaita seurataan vähintään viiden vuoden ajan, ja joka perustuu CHMP:n kanssa sovittuun protokollaan. Turvallisuusrekisterin avulla arvioidaan kokonaiskuolleisuuden esiintyvyyttä ja systeeminen lupus erytematosus -potilaiden kannalta erityisen kiinnostavia haittavaikutuksia. Näitä kiinnostavia haittavaikutuksia ovat vakavat infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot ja PML), tietyt vakavat psykiatriset tapahtumat ja pahanlaatuiset sairaudet (mukaan lukien ihosyöpä, joka ei ole melanooma).	28. helmikuuta 2026

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY KYNÄ (ESITÄYTETTY KYNÄT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

belimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 200 mg belimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

1 esitäytetty kynä.

4 esitäytettyä kynää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

Yhteen käyttökertaan.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

AVAA TÄSTÄ PAINAMALLA

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/700/003 1 esitäytetty kynä

EU/1/11/700/004 4 esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

benlysta-kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – Monipakkaus, jossa 12 esitäytettyä kynää (3 pakkausta, joissa 4 esitäytettyä kynää) – Blue Box -merkinnöin

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
belimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 200 mg belimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Monipakkaus: 12 esitäytettyä kynää (3 koteloa, joissa 4 esitäytettyä kynää).
Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhteen käyttökertaan.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/700/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

benlysta-kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – ESITÄYTETTY KYNÄ – Monipakkaus, jossa 12 esitäytettyä kynää (3 pakkausta, joissa 4 esitäytettyä kynää) – ei Blue Box -merkintöjä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

belimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 1 ml:n esitäytetty kynä sisältää 200 mg belimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

4 esitäytettyä kynää. Kuuluu monipakkaukseen.

Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

Yhteen käyttökertaan.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

benlysta-kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Benlysta 200 mg injektioneste

belimumabi

s.c.

Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU (ESITÄYTETYT RUISKUT)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

belimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 200 mg belimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

1 esitäytetty ruisku.

4 esitäytettyä ruiskua.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

Yhteen käyttökertaan.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

AVAA TÄSTÄ PAINAMALLA

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/700/006 1 esitäytetty ruisku

EU/1/11/700/007 4 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

benlysta-ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Benlysta 200 mg

belimumabi

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO-INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
belimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 120 mg belimumabia (liuottamisen jälkeen 80 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sitruunahappomonohydraatti (E330), natriumsitraatti (E331), sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E433).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen infuusioon liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Yhteen käyttökertaan.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/700/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

belimumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO-INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
belimumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 400 mg belimumabia (liuottamisen jälkeen 80 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sitruunahappomonohydraatti (E330), natriumsitraatti (E331), sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E433).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimonsisäiseen infuusioon liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Yhteen käyttökertaan.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/700/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

belimumabi

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

400 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

belimumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Benlysta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benlysta
3. Miten Benlysta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Benlystan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Esitäytetyn kynän vaihteelliset käyttöohjeet

1. Mitä Benlysta on ja mihin sitä käytetään

Ihonalaisena injektiona annettava Benlysta on lääke, jota käytetään lupuksen (systeminen lupus erythematosus, SLE) hoitoon aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla) ja lapsilla (5–18-vuotiaat ja vähintään 15 kg painavat), joilla tauti on hyvin aktiivinen huolimatta tavanomaisesta hoidosta. Benlysta käytetään myös muiden lääkkeiden kanssa aktiivisen SLE-nefriitin (lupukseen liittyvän munuaistulehduksen) hoitoon aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla).

Lupus on sairaus, jossa immuunijärjestelmä (järjestelmä, joka torjuu infektioita) hyökkää sinun omia solujasi ja kudoksiasi vastaan ja aiheuttaa tulehduksia ja elinvaurioita. Tauti voi vaikuttaa melkein mihin elimeen tahansa. *B-soluiksi* kutsuttujen valkosolujen arvellaan olevan osatekijä.

Benlysta sisältää **belimumabia** (*monoklonaalinen vasta-aine*). Se vähentää veresi B-solujen määrää estämällä BLyS:in toimintaa. BLyS on proteiini, joka auttaa B-soluja elämään pidempään, ja sitä on suuria määriä henkilöillä, joilla on lupus.

Sinulle annetaan Benlysta jo saamasi lupushoidon lisäksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benlysta

Älä käytä Benlysta

- jos olet **allerginen** belimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
➔ **Tarkista lääkäriltä**, voiko tämä koskea sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Benlystaa:

- jos sinulla on parhaillaan tai pitkään kestänyt **infektio** tai jos saat usein infektioita. Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Benlystaa.
- jos suunnittelet ottavasi jonkin **rokotuksen** tai jos olet saanut rokotuksen viimeisten 30 päivän aikana. Joitakin rokotuksia ei pidä ottaa juuri ennen Benlysta-hoidon aloittamista eikä Benlysta-hoidon aikana.
- jos lupus vaikuttaa **hermostoosi**
- jos sinulla on **HIV** tai **alhaiset immunoglobuliiniarvot**
- jos sinulla on tai on ollut **hepatiitti B tai C**.
- jos olet saanut **elinsiirron** tai **luuydin-** tai **kantasolusiirron**
- jos sinulla on ollut **syöpä**
- jos sinulle on joskus kehittynyt **vaikea ihottuma** tai **ihon hilseilyä, rakkuloita** ja/tai **suun haavaumia** Benlystan käytön jälkeen.

➔ **Kerro lääkärille**, jos jokin näistä voi koskea sinua.

Masennus ja itsemurha

Benlysta-hoidon aikana on ilmoitettu masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä, mukaan lukien itsemurhat. Kerro lääkärille, jos sinulla on esiintynyt näitä aiemmin. Jos sinulla on milloin tahansa uusia oireita tai aiemmat oireet pahenevat:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin tai mene heti sairaalaan.**

Jos sinulla on masentunut olo tai ajattelet itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa, sinun voi olla hyvä kertoa asiasta omaiselle tai hyvälle ystävälle ja pyytää heitä lukemaan tämä seloste. Voit myös pyytää heitä kertomaan, jos mielialassasi tai käytöksessäsi tapahtuu muutoksia, jotka huolestuttavat heitä.

Vaikeat ihoreaktiot

Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

➔ **Jos huomaat jonkin kohdassa 4 kuvatuista oireista, lopeta Benlystan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

Pidä silmällä tärkeitä oireita

Immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käyttävillä henkilöillä voi olla suurentunut riski saada infektioita, mukaan lukien harvinainen, mutta vakava aivoinfektio, jota kutsutaan *progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkelofalopatiaksi* (PML).

➔ **Lue kappale ”Suurentunut aivoinfektioriski” tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi sinun ja terveydenhuollon tarjoajan tulee kirjata Benlysta-pakkauksen eränumero. On suositeltavaa, että laitat tämän tiedon muistiin siltä varalta, että sitä kysytään tulevaisuudessa.

Lapset ja nuoret

Ihon alle annettavaan injektioon käytettävää esitäytettyä Benlysta-kynää ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 5-vuotiaille eikä alle 15 kg painaville lapsille lupuksen hoitoon.

Ihon alle annettavaan injektioon käytettävää esitäytettyä Benlysta-kynää ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille SLE-nefriitin hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Benlysta

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos saat jotakin immuunijärjestelmään vaikuttavaa lääkettä, mukaan lukien jokin B-soluihin vaikuttava lääke (käytetään syövän tai tulehduksellisten sairauksien hoitoon).

Tällaisten lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Benlystan kanssa voi heikentää immuunijärjestelmää. Tämä saattaa suurentaa vakavien infektioiden riskiä.

Raskaus ja imetys

Ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

- **Käytä tehokasta raskauden ehkäisyä** Benlysta-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Raskaus

Benlystaa ei tavallisesti suositella, jos olet raskaana.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri päättää, voitko käyttää Benlystaa.
- **Jos tulet raskaaksi** Benlysta-hoidon aikana, kerro tästä lääkärille.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät. On todennäköistä, että Benlysta voi erittyä äidinmaitoon. Lääkäri keskustele kanssasi siitä, pitäisikö sinun lopettaa Benlysta-hoito imetyksen ajaksi vai pitäisikö sinun lopettaa imetys.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Benlysta voi aiheuttaa hättävaiikutuksia, jotka heikentävät ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

Benlysta sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,1 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty kynä. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla/lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Benlysta sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Benlystaa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Benlysta on pistettävä ihon alle aina lääkärin määräämän aikataulun mukaisesti.

Valmisteen annostus

Systeeminen lupus erythematosus

Aikuiset

Suosittelun annos on 200 mg (yhden kynän koko sisältö) kerran viikossa.

Vähintään 5-vuotiaat lapset ja nuoret

Suosittelun annos vähintään 5-vuotiaille lapsille ja nuorille perustuvat painoon seuraavasti:

Paino	Suosittelun annos
Vähintään 50 kg	200 mg (yhden kynän koko sisältö) kerran viikossa
30 kg – alle 50 kg	200 mg (yhden kynän koko sisältö) 10 vuorokauden välein
15 kg – alle 30 kg	200 mg (yhden kynän koko sisältö) kahden viikon välein

SLE-nefriitti

Vain aikuiset

Suosittelun annos voi vaihdella. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen, joka on joko:

- 200 mg:n annos (yhden kynän koko sisältö) kerran viikossa.
- tai**
- 400 mg:n annos (kahden kynän koko sisältö samana päivänä) kerran viikossa 4 viikon ajan. Tämän jälkeen suositeltu annos on 200 mg (yhden kynän koko sisältö) kerran viikossa.

Jos haluat muuttaa lääkkeenottopäivää

Ota annos uutena viikonpäivänä (vaikka edellisestä annoksesta olisi kulunut lyhyempi aika kuin tavallisesti). Jatka uuden aikataulun noudattamista kyseisestä päivästä.

Benlystan pistäminen

Lääkäri tai sairaanhoitaja opettaa sinulle tai sinusta huolehtivalle henkilölle, miten Benlysta pistetään. Kun pistät Benlystaa ensimmäisen kerran esitetyllä kynällä, se tapahtuu lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa. Kun olet saanut opastusta kynän käyttämisessä, lääkäri tai sairaanhoitaja voi päättää, että pystyt nyt pistämään lääkkeen itse tai sinusta huolehtiva henkilö voi pistää sen. Lääkäri tai sairaanhoitaja kertoo sinulle myös, mitä oireita ja löydöksiä sinun on pidettävä silmällä Benlystaa käytettäessä, sillä vakavia allergisia reaktioita voi esiintyä (ks. ”*Allergiset reaktiot*” kohdassa 4).

Alle 10-vuotiaille lapsille Benlysta-pistoksen esitetyllä kynästä saa antaa lääkäri, sairaanhoitaja tai lääkkeen antoon perehdytetty huoltaja.

Benlysta pistetään vatsan tai reiden ihon alle.

Ihon alle annettavaa Benlystaa ei saa pistää laskimoon.

Esitetyllä kynän käyttöohjeet ovat tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos käytät enemmän Benlystaa kuin sinun pitäisi

Jos näin käy, ota heti yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, joka seuraa tilaasi mahdollisten haittavaikutusten oireiden tai löydösten varalta ja hoitaa oireita tarvittaessa. Jos mahdollista, näytä hänelle lääkepakkausta tai tätä pakkausselostetta.

Jos unohdat käyttää Benlystaa

Pistä unohtunut annos heti kun muistat ja jatka normaalia viikkoaikatauluasi tai aloita uusi viikkoaikataulu siitä viikonpäivästä, jolloin pistät unohtuneen annoksen.

Jos et huomaa unohtunutta annosta kunnes seuraavan annoksen aika on, pistä seuraava annos kuten olit suunnitellut.

Benlysta-hoidon lopettaminen

Lääkäri päättää, pitääkö Benlystan käyttö lopettaa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos huomaat jonkin seuraavista vaikean ihoreaktion oireista, lopeta Benlystan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon:

- punertavia laikkuja vartalolla, laikut ovat kohdemaaisia tai pyöreitä täpliä, joissa on usein keskellä rakkuloita, ihon hilseilyä, haavaumia suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä vaikeita ihottumia voi edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Näitä haittavaikutuksia on raportoitu esiintymistiheydellä tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Allergiset reaktiot – hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon

Benlysta voi aiheuttaa injektioon liittyvän reaktion tai allergisen (*yliherkkyyss*-)reaktion.

Nämä ovat yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Ne voivat joskus olla vaikeita (melko harvinaiset, enintään 1 henkilöllä 100:sta) ja mahdollisesti henkeä uhkaavia. Nämä vaikeat reaktiot ovat todennäköisempiä ensimmäisenä tai toisena Benlysta-hoitopäivänä. Myös viivästyneet reaktiot, jotka esiintyvät useita päiviä myöhemmin, ovat kuitenkin mahdollisia.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle tai mene lähimmän sairaalan päivystykseen, jos saat jonkin seuraavista allergiareaktioista tai injektioon liittyvistä reaktioista:

- kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus
- ihottuma
- kutiavat, koholla olevat paukammat tai nokkosihottuma.

Benlystan aiheuttamat vähemmän vaikeat, viivästyneet reaktiot voivat ilmaantua harvinaisissa tapauksissa myös myöhemmin, yleensä 5–10 vuorokauden kuluttua pistoksen jälkeen. Oireita ovat esimerkiksi ihottuma, pahoinvointi, väsymys, lihaskipu, päänsärky tai kasvojen turvotus.

Jos saat näitä oireita, erityisesti, jos saat useamman niistä samanaikaisesti:

➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Infektiot

Benlysta voi suurentaa infektioiden, mm. virtsatie- ja hengitystietulehdusten, todennäköisyyttä. Nämä haitat ovat hyvin yleisiä, ja niitä voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä. Jotkin infektiot voivat olla vaikeita ja melko harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan.

Jos saat jonkin seuraavista infektion oireista:

- kuume ja/tai vilunväristykset
- yskä, hengitysvaikeudet
- ripuli, oksentelu
- polttava tunne virtsaamisen yhteydessä; tiheävirtsaisuus
- lämmin, punoittava tai kipeä iho tai haavoja vartalossa.

➔ **Kerro asiasta välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Masennus ja itsemurha

Benlysta-hoidon aikana on ilmoitettu masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä. Masennusta voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä, ja itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta. Jos sinulla on masentunut olo, ajattelet itsesi vahingoittamista tai sinulla on muita ahdistavia ajatuksia tai olet masentunut ja, huomaat vointisi huonontuvan tai sinulle kehittyä uusia oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin tai mene heti sairaalaan.**

Suurentunut aivoinfektoriski

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) on harvinainen, mutta vakava ja hengenvaarallinen aivoinfektio. Riski saada PML voi olla suurempi, jos sinua hoidetaan lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää, kuten Benlysta.

PML:n **oireita** ovat mm.:

- muistinmenetys
- ajatteluvaikkeudet
- puhumis- tai kävelyvaikkeudet
- näön menetys.

➔ **Kerro lääkärille välittömästi**, jos sinulla on jokin näistä oireista tai jokin samantapainen ongelma, joka on kestänyt useamman päivän.

Jos sinulla oli näitä oireita jo ennen Benlysta-hoidon aloittamista:

➔ **Kerro lääkärille välittömästi**, jos huomaat jonkin muutoksen näissä oireissa.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **yli yhdellä käyttäjällä kymmenestä**:

- bakteeritulehdukset (ks. ”Infektiot” edellä).

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä**:

- korkea kuume
- injektiokohdan reaktiot, esim.: ihottuma tai ihon punoitus, kutina tai turvotus Benlystan pistokohdassa
- kutiavat, koholla olevat kyhmyt (nokkosihottuma), ihottuma
- valkosolujen määrän väheneminen (havaitaan verikokeissa)
- nenä-, kurkku-, tai mahatulehdus
- kipu käsissä tai jaloissa
- migreeni
- pahoinvointi, ripuli.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

5. Benlystan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen Benlystan esitäytetty kynä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 12 tuntia - kunhan se on suojattu valolta. Jääkaapista poistamisen jälkeen kynä **on käytettävä 12 tunnin kuluessa tai hävitettävä.**

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Benlysta sisältää

Vaikuttava aine on belimumabi.

Yksi 1 ml esitäytetty kynä sisältää 200 mg belimumabia.

Muut aineet ovat arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohdasta 2 lisätietoja Benlystan sisältämästä polysorbaatti 80:stä ja natriumista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kertakäyttöiset, esitäytetyt Benlysta -kynät sisältävät 1 ml väritöntä tai hieman kellertävää liuosta.

Saatavana pakkauksissa, joissa on 1 tai 4 esitäytettyä kynää kussakin pakkauksessa, sekä monipakkauksissa, joissa on 12 esitäytettyä kynää (3 pakkausta, joissa kussakin 4 esitäytettyä kynää).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

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
FIPT@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

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 7741111

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

--

Esitäytetyn kynän vaiheittaiset käyttöohjeet

Kerran viikossa: aikuisille ja 5–18-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 50 kg.

10 vuorokauden välein: 5–18-vuotiaille lapsille, jotka painavat 30 kg – alle 50 kg.

Kahden viikon välein: 5–18-vuotiaille lapsille, jotka painavat 15 kg – alle 30 kg.

Lue nämä kohdat ensin

Noudata näitä ohjeita esitäytetyn kynän oikeasta käytöstä. Jos näitä ohjeita ei noudateta, esitäytetty kynä ei välttämättä toimi oikein. Sinun on myös saatava opastusta esitäytetyn kynän käyttämisestä.

Benlysta on tarkoitettu käytettäväksi **vain ihon alle**.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi sinun ja terveydenhuollon tarjoajan tulee kirjata Benlystan eränumero. On suositeltavaa, että laitat tämän tiedon muistiin siltä varalta, että sitä kysytään tulevaisuudessa.

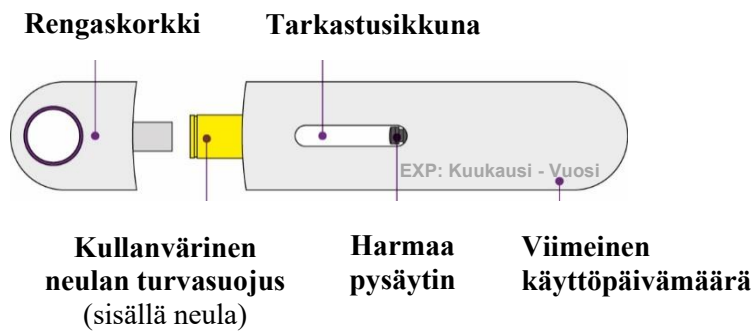
Säilytys

- Säilytä jääkaapissa, kunnes lääkkeen pistämiseen on 30 minuuttia aikaa.
- Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä etäällä lämmönlähteistä ja poissa auringonvalosta.
- **Ei saa** jäätä. Kerran jäätynyttä kynää **ei saa** käyttää, vaikka valmiste olisi sulanut.
- **Ei saa** käyttää **eikä** laittaa takaisin jääkaappiin, jos esitäytetty kynä on jäänyt huoneenlämpöön yli 12 tunniksi.

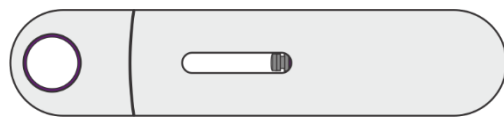
Varoitukset

- Esitäytettyä kynää saa käyttää vain kerran, minkä jälkeen se hävitetään.
- **Älä anna** kenenkään muun käyttää esitäytettyä Benlysta-kynääsi.
- **Ei saa** ravistaa.
- **Ei saa** käyttää, jos esitäytetty kynä on pudonnut kovalle alustalle.
- Rengaskorkkia **ei saa** poistaa aiemmin kuin juuri ennen lääkkeen pistämistä.

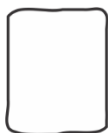
Esitäytetyn Benlysta-kynän osat



Pistoksen antamiseen tarvittavat välineet



Esitäytetty Benlysta-kynä



Puhdistuslappu
(ei pakkauksessa)



Sideharsotaitos tai vanutuppo
(ei pakkauksessa)

1. Ota välineet esille ja tarkasta ne

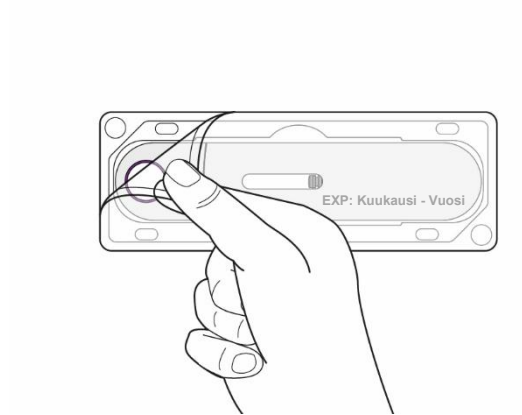
Ota välineet esille

- Ota jääkaapista yksi sinetöity pakkaus, jossa on esitäytetty kynä.
- Laita mahdolliset loput esitäytetyt kynät takaisin jääkaappiin.
- Aseta seuraavat välineet ulottuillesi mukavaan paikkaan, hyvin valaistulle ja puhtaalle tasolle:
 - esitäytetty Benlysta-kynä
 - puhdistuslappu (ei pakkauksessa mukana)
 - sideharsotaitos tai vanutuppo (ei pakkauksessa mukana)
 - säiliö, jossa tiiviisti suljettava kansi, kynän hävittämistä varten (ei pakkauksessa mukana)
- **Älä pistä** lääkettä, jos sinulta puuttuu jokin listan tarvikkeista.

Ota esitäytetty kynä esiin

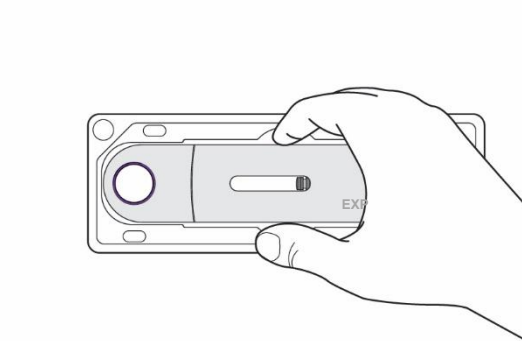
- Ota kiinni suojakalvosta pakkauksen kulmasta ja vedä se irti. (Kuva 1)

Kuva 1



- Ota kiinni esitäytetyn kynän keskiosasta (läheltä tarkastusikkunaa) ja ota kynä varovasti pois pakkauksesta. (Kuva 2)

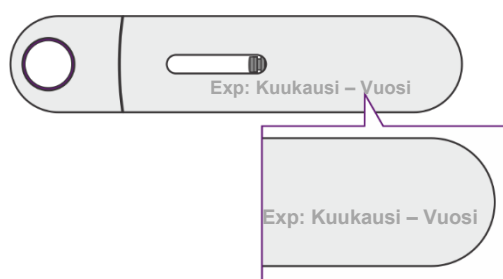
Kuva 2



Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetystä kynästä. (Kuva 3)

Kuva 3



Älä käytä kynää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

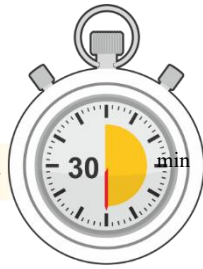
2. Valmistele ja tarkasta esitäytetty kynä

Anna kynän lämmitä huoneenlämpöön

- Anna kynän lämmitä huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. (Kuva 4) Benlystan pistäminen kylmänä voi kestää kauemmin ja tuntua epämiellyttävältä.

Kuva 4

Odota 30 minuuttia



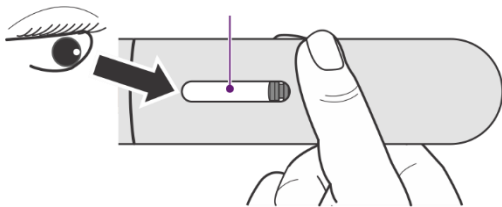
- **Älä** lämmitä kynää millään muulla tavalla. Älä esimerkiksi pane sitä mikroaaltouuniin, kuuman veden alle äläkä suoraan auringonvaloon.
- **Älä** poista rengaskorkkia vielä tässä vaiheessa.

Tarkasta Benlysta-liuos

- Varmista tarkastusikkunasta, että Benlysta-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. (Kuva 5)
 - On normaalia, että liuoksessa on yksi tai useampi ilmakupla.

Kuva 5

Benlysta-liuos



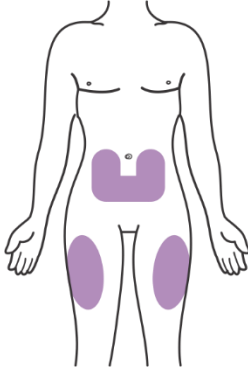
- **Ei saa** käyttää, jos liuos on sameaa tai värjäätynyttä tai siinä on hiukkasia.

3. Valitse ja valmistele pistoskohta

Valitse pistoskohta

- Valitse pistoskohta (vatsan alueelta tai reidestä) *kuvassa 6* esitettyyn tapaan.

Kuva 6

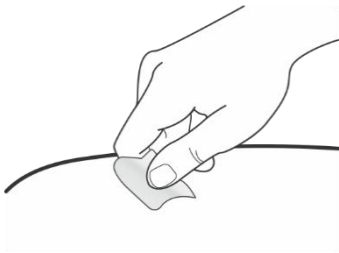


- Jos tarvitset annosta varten 2 pistosta, jätä pistosten väliin vähintään 5 cm (2 tuumaa), jos käytät samaa pistoskohtaa.
- **Älä** pistä joka kerta täsmälleen samaan kohtaan. Muutoin iho voi kovettua.
- **Älä** pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova.
- **Älä** pistä lääkettä alle 5 cm päähän navasta.

Puhdista pistoskohta

- Pese kädet.
- Puhdista pistoskohta pyyhkimällä sitä puhdistuslapulla (*kuva 7*). Anna ihon kuivua.

Kuva 7



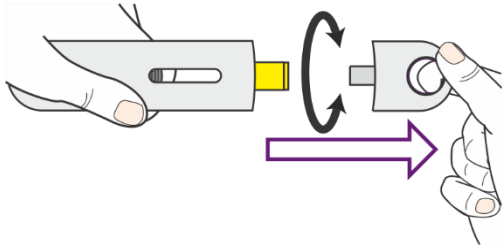
- **Älä** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.

4. Valmistaudu lääkkeen pistämiseen

Poista rengaskorkki

- **Älä** poista rengaskorkkia aiemmin kuin juuri ennen lääkkeen pistämistä.
- Irrota rengaskorkki vetämällä tai kiertämällä. Rengaskorkki voidaan kiertää irti joko myötä- tai vastapäivään. (*Kuva 8*)

Kuva 8

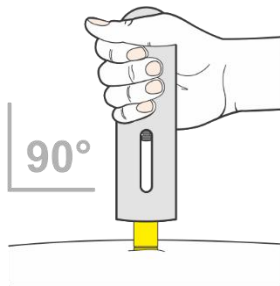


- Älä laita rengaskorkkia takaisin kynään.

Aseta kynä iholle

- Pitele kynää siten, että asento on mukava ja näet tarkastusikkunan. Tämä on tärkeää, jotta näet varmasti ottaneesi koko annoksen. (Kuva 9)

Kuva 9



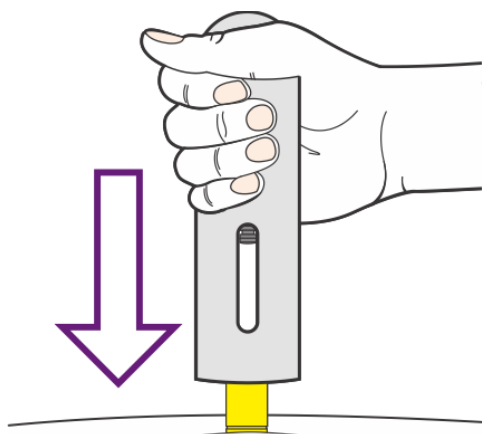
- Kiristä pistoskohtaa tarvittaessa vetämällä tai venyttämällä ihoa.
- Pitele kynää suorassa (90°) kulmassa pistoskohdan yläpuolella. Varmista, että kullanvärinen neulan turvasuojus on tasaisesti ihoa vasten.

5. Pistä Benlysta ja tarkasta

Aloita pistos

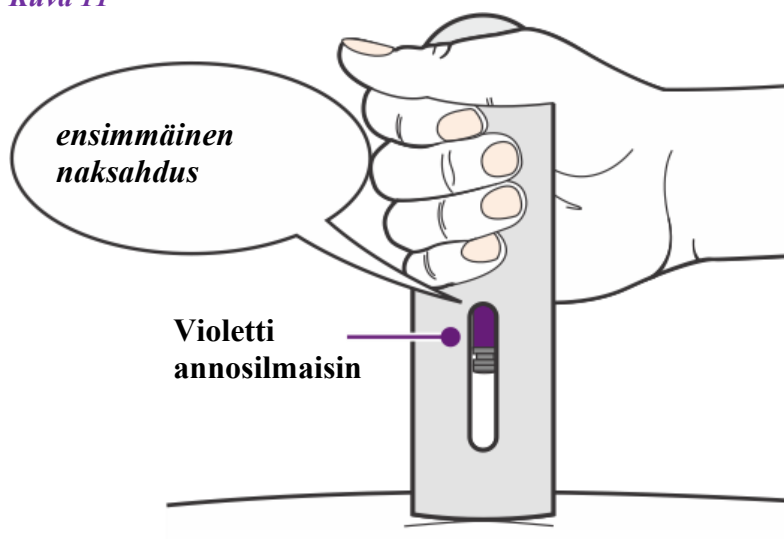
- Paina kynää tukevasti kokonaan pistoskohtaa vasten ja pitele sitä paikoillaan. (Kuva 10)
- Tällöin neula työntyy ihoon ja pistos alkaa.

Kuva 10



- Voit kuulla ensimmäisen naksahduksen pistoksen alussa. Näet, kuinka violetti annosilmaisain alkaa liikkua tarkastusikkunassa. (Kuva 11)

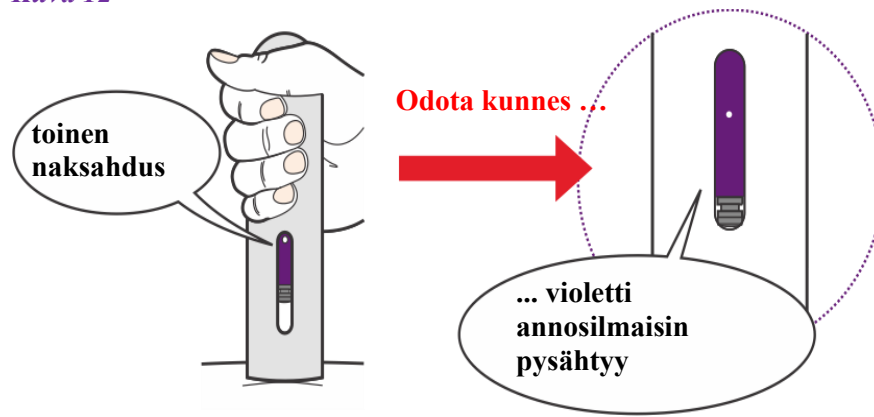
Kuva 11



Saata pistos loppuun

- Pitele kynää yhä ihoa vasten, kunnes violetti annosilmaisain on pysähtynyt.
- Voit kuulla toisen naksahduksen muutamaa sekuntia ennen violetin annosilmaisimen pysähtymistä. (Kuva 12)

Kuva 12



- Pistos voi kestää enimmillään 15 sekuntia.
- Kun kaikki lääke on pistetty, nosta kynä pois pistoskohdasta.

Tarkasta pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla vähän verta.

- Paina pistoskohtaa tarvittaessa vanutupolla tai sideharsolla.
- Pistoskohtaa **ei saa** hangata.

6. Hävitä käytetty kynä

Hävitä käytetty kynä

- **Älä** laita rengaskorkkia takaisin kynään.
- Hävitä käytetty kynä ja rengaskorkki säiliössä, jossa on tiiviisti sulkeutuva kansi.
- Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa käytettyjen kynien tai käytettyjä kyniä sisältävän säiliön hävittämisestä.
- **Älä** kierrätä käytettyä kynää tai käytettyjen kynien säiliötä äläkä hävitä niitä talousjätteen mukana.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Benlysta 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

belimumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Benlysta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benlysta
3. Miten Benlysta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Benlystan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Esitetyt ruiskun vaihteelliset käyttöohjeet

1. Mitä Benlysta on ja mihin sitä käytetään

Ihonalaisena injektiona annettava Benlysta on lääke, jota käytetään lupuksen (systeminen lupus erythematosus, SLE) hoitoon aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla), joilla tauti on hyvin aktiivinen huolimatta tavanomaisesta hoidosta. Benlysta käytetään myös muiden lääkkeiden kanssa aktiivisen SLE-nefriitin (lupukseen liittyvän munuaistulehduksen) hoitoon aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla).

Lupus on sairaus, jossa immuunijärjestelmä (järjestelmä, joka torjuu infektioita) hyökkää sinun omia solujasi ja kudoksiasi vastaan ja aiheuttaa tulehduksia ja elinvaurioita. Tauti voi vaikuttaa melkein mihin elimeen tahansa. *B-soluiksi* kutsuttujen valkosolujen arvellaan olevan osatekijä.

Benlysta sisältää **belimumabia** (*monoklonaalinen vasta-aine*). Se vähentää veresi B-solujen määrää estämällä BLyS:in toimintaa. BLyS on proteiini, joka auttaa B-soluja elämään pidempään, ja sitä on suuria määriä henkilöillä, joilla on lupus.

Sinulle annetaan Benlysta jo saamasi lupushoidon lisäksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benlysta

Älä käytä Benlysta

- jos olet **allerginen** belimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

➔ **Tarkista lääkäriltä**, voiko tämä koskea sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Benlystaa:

- jos sinulla on parhaillaan tai pitkään kestänyt **infektio** tai jos saat usein infektioita. Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Benlystaa.
- jos suunnittelet ottavasi jonkin **rokotuksen** tai jos olet saanut rokotuksen viimeisten 30 päivän aikana. Joitakin rokotuksia ei pidä ottaa juuri ennen Benlysta-hoidon aloittamista eikä Benlysta-hoidon aikana.
- jos lupus vaikuttaa **hermostoosi**
- jos sinulla on **HIV** tai **alhaiset immunoglobuliiniarvot**
- jos sinulla on tai on ollut **hepatiitti B tai C**.
- jos olet saanut **elinsiirron** tai **luuydin-** tai **kantasolusiirron**
- jos sinulla on ollut **syöpä**
- jos sinulle on joskus kehittynyt **vaikea ihottuma** tai **ihon hilseilyä, rakkuloita** ja/tai **suun haavaumia** Benlystan käytön jälkeen.

➔ **Kerro lääkärille**, jos jokin näistä voi koskea sinua.

Masennus ja itsemurha

Benlysta-hoidon aikana on ilmoitettu masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä, mukaan lukien itsemurhat. Kerro lääkärille, jos sinulla on esiintynyt näitä aiemmin. Jos sinulla on milloin tahansa uusia oireita tai aiemmat oireet pahenevat:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin tai mene heti sairaalaan.**

Jos sinulla on masentunut olo tai ajattelet itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa, sinun voi olla hyvä kertoa asiasta omaiselle tai hyvälle ystävälle ja pyytää heitä lukemaan tämä seloste. Voit myös pyytää heitä kertomaan, jos mielialassasi tai käytöksessäsi tapahtuu muutoksia, jotka huolestuttavat heitä.

Vaikeat ihoreaktiot

Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

➔ **Jos huomaat jonkin kohdassa 4 kuvatuista oireista, lopeta Benlystan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

Pidä silmällä tärkeitä oireita

Immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käyttävillä henkilöillä voi olla suurentunut riski saada infektioita, mukaan lukien harvinainen, mutta vakava aivoinfektio, jota kutsutaan *progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkelofalopatiaksi* (PML).

➔ **Lue kappale ”Suurentunut aivoinfektioriski” tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi sinun ja terveydenhuollon tarjoajan tulee kirjata Benlysta-pakkauksen eränumero. On suositeltavaa, että laitat tämän tiedon muistiin siltä varalta, että sitä kysytään tulevaisuudessa.

Lapset ja nuoret

Ihon alle annettavaan injektioon käytettävää esitäytettyä Benlysta-ruiskua ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Benlysta

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos saat jotakin immuunijärjestelmään vaikuttavaa lääkettä, mukaan lukien jokin B-soluihin vaikuttava lääke (käytetään syövän tai tulehduksellisten sairauksien hoitoon).

Tällaisten lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Benlystan kanssa voi heikentää immuunijärjestelmää. Tämä saattaa suurentaa vakavien infektioiden riskiä.

Raskaus ja imetys

Ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

- **Käytä tehokasta raskauden ehkäisyä** Benlysta-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Raskaus

Benlystaa ei tavallisesti suositella, jos olet raskaana.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri päättää, voitko käyttää Benlystaa.
- **Jos tulet raskaaksi** Benlysta-hoidon aikana, kerro tästä lääkärille.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät. On todennäköistä, että Benlysta voi erittyä äidinmaitoon. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, pitäisikö sinun lopettaa Benlysta-hoito imetyksen ajaksi vai pitäisikö sinun lopettaa imetys.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Benlysta voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka heikentävät ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

Benlysta sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,1 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty kynä. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Benlysta sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Benlystaa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Benlysta on pistettävä ihon alle aina samana viikonpäivänä joka viikko.

Valmisteen annostus

Aikuiset (vähintään 18-vuotiaat)

Systeeminen lupus erythematosus

Suositteltu annos on 200 mg (yhden ruiskun koko sisältö) kerran viikossa.

SLE-nefriitti

Suositteltu annos voi vaihdella. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen, joka on joko:

- 200 mg:n annos (yhden kynän koko sisältö) kerran viikossa.
- tai**
- 400 mg:n annos (kahden kynän koko sisältö samana päivänä) kerran viikossa 4 viikon ajan. Tämän jälkeen suositeltu annos on 200 mg (yhden kynän koko sisältö) kerran viikossa.

Jos haluat muuttaa lääkkeenottopäivää

Ota annos uutena viikonpäivänä (vaikka edellisestä annoksesta olisi kulunut alle viikko). Jatka uuden viikkoaikataulun noudattamista kyseisestä päivästä.

Benlystan pistäminen

Lääkäri tai sairaanhoitaja opettaa sinulle tai sinusta huolehtivalle henkilölle, miten Benlysta pistetään. Kun pistät Benlystaa ensimmäisen kerran esitäytetyllä ruiskulla, se tapahtuu lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa. Kun olet saanut opastusta ruiskun käyttämisessä, lääkäri tai sairaanhoitaja voi päättää, että pystyt nyt pistämään lääkkeen itse tai sinusta huolehtiva henkilö voi pistää sen. Lääkäri tai sairaanhoitaja kertoo sinulle myös, mitä oireita ja löydöksiä sinun on pidettävä silmällä Benlystaa käytettäessä, sillä vakavia allergisia reaktioita voi esiintyä (ks. ”Allergiset reaktiot” kohdassa 4).

Benlysta pistetään vatsan tai reiden ihon alle.

Ihon alle annettavaa Benlystaa ei saa pistää laskimoon.

Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet ovat tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos käytät enemmän Benlystaa kuin sinun pitäisi

Jos näin käy, ota heti yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, joka seuraa tilaasi mahdollisten haittavaikutusten oireiden tai löydösten varalta ja hoitaa oireita tarvittaessa. Jos mahdollista, näytä hänelle lääkepakkausta tai tätä pakkausselostetta.

Jos unohdat käyttää Benlystaa

Pistä unohtunut annos heti kun muistat ja jatka normaalia viikkoaikatauluasi tai aloita uusi viikkoaikataulu siitä viikonpäivästä, jolloin pistät unohtuneen annoksen.

Jos et huomaa unohtunutta annosta kunnes seuraavan annoksen aika on, pistä seuraava annos kuten olit suunnitellut.

Benlysta-hoidon lopettaminen

Lääkäri päättää, pitääkö Benlystan käyttö lopettaa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos huomaat jonkin seuraavista vaikean ihoreaktion oireista, lopeta Benlystan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon:

- punertavia laikkuja vartalolla, laikut ovat kohdemaisia tai pyöreitä täpliä, joissa on usein keskellä rakkuloita, ihon hilseilyä, haavaumia suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä vaikeita ihottumia voi edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Näitä haittavaikutuksia on raportoitu esiintymistiheydellä tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Allergiset reaktiot – hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon

Benlysta voi aiheuttaa injektioon liittyvän reaktion tai allergisen (*yliherkkyys*)-reaktion.

Nämä ovat yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Ne voivat joskus olla vaikeita (melko harvinaiset, enintään 1 henkilöllä 100:sta) ja mahdollisesti henkeä uhkaavia. Nämä vaikeat reaktiot ovat todennäköisempiä ensimmäisenä tai toisena Benlysta-hoitopäivänä. Myös viivästyneet reaktiot, jotka esiintyvät useita päiviä myöhemmin, ovat kuitenkin mahdollisia.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle tai mene lähimmän sairaalan päivystykseen, jos saat jonkin seuraavista allergiareaktioista tai injektioon liittyvistä reaktioista:

- kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus
- ihottuma
- kutiavat, koholla olevat paukammat tai nokkosihottuma.

Benlystan aiheuttamat vähemmän vaikeat, viivästyneet reaktiot voivat ilmentyä harvinaisissa tapauksissa myös myöhemmin, yleensä 5–10 vuorokauden kuluttua pistoksen jälkeen. Oireita ovat esimerkiksi ihottuma, pahoinvointi, väsymys, lihaskipu, päänsärky tai kasvojen turvotus.

Jos saat näitä oireita, erityisesti, jos saat useamman niistä samanaikaisesti:

➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Infektiot

Benlysta voi suurentaa infektioiden, mm. virtsatie- ja hengitystietulehdusten, todennäköisyyttä. Nämä haitat ovat hyvin yleisiä, ja niitä voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä. Jotkin infektiot voivat olla vaikeita ja melko harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan.

Jos saat jonkin seuraavista infektion oireista:

- kuume ja/tai vilunväristykset
- yskä, hengitysvaikeudet
- ripuli, oksentelu
- polttava tunne virtsaamisen yhteydessä; tiheävirtsaisuus
- lämmin, punoittava tai kipeä iho tai haavoja vartalolla.

➔ **Kerro asiasta välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Masennus ja itsemurha

Benlysta-hoidon aikana on ilmoitettu masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä. Masennusta voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä, ja itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta. Jos sinulla on masentunut olo, ajattelet itsesi vahingoittamista tai sinulla on muita ahdistavia ajatuksia tai olet masentunut, huomaat vointisi huonontuvan tai sinulle kehittyy uusia oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin tai mene heti sairaalaan.**

Suurentunut aivoinfektoriski

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) on harvinainen, mutta vakava ja hengenvaarallinen aivoinfektio. Riski saada PML voi olla suurempi, jos sinua hoidetaan lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää, kuten Benlysta.

PML:n **oireita** ovat mm.:

- muistinmenetys
- ajatteluvaikeudet
- puhumis- tai kävelyvaikeudet
- näön menetys.

➔ **Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on jokin näistä oireista tai jokin samantapainen ongelma, joka on kestänyt useamman päivän.**

Jos sinulla oli näitä oireita jo ennen Benlysta-hoidon aloittamista:

➔ **Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat jonkin muutoksen näissä oireissa.**

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **yli yhdellä käyttäjällä kymmenestä:**

- bakteeritulehdukset (ks. ”*Infektiot*” edellä)

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä:**

- korkea kuume
- injektiokohdan reaktiot, esim.: ihottuma tai ihon punoitus, kutina tai turvotus Benlystan pistokohdassa
- kutiavat, koholla olevat kyhmyt (nokkosihottuma), ihottuma
- valkosolujen määrän väheneminen (havaitaan verikokeissa)
- nenä-, kurkku-, tai mahatulehdus
- kipu käsissä tai jaloissa
- migreeni
- pahoinvointi, ripuli.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

5. Benlystan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen Benlystan esitäytetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 12 tuntia - kunhan se on suojattu valolta. Jääkaapista poistamisen jälkeen ruisku **on käytettävä 12 tunnin kuluessa tai hävitettävä.**

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Benlysta sisältää

Vaikuttava aine on belimumabi.

Yksi 1 ml esitäytetty ruisku sisältää 200 mg belimumabia.

Muut aineet ovat arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohdasta 2 lisätietoja Benlystan sisältämästä polysorbaatti 80:stä ja natriumista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kertakäyttöiset, esitäytetyt Benlysta -ruiskut, joissa on neulansuojus, sisältävät 1 ml väritöntä tai hieman kellertävää liuosta.

Kussakin pakkauksessa on 1 tai 4 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Esitäytetyn ruiskun vaiheittaiset käyttöohjeet

Kerran viikossa: vain aikuisille

Lue nämä kohdat ensin

Noudata näitä ohjeita esitäytetyn ruiskun oikeasta käytöstä. Jos näitä ohjeita ei noudateta, esitäytetty ruisku ei välttämättä toimi oikein. Sinun on myös saatava opastusta esitäytetyn ruiskun käyttämisestä.

Benlysta on tarkoitettu käytettäväksi **vain ihon alle**.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi sinun ja terveydenhuollon tarjoajan tulee kirjata Benlystan eränumero. On suositeltavaa, että laitat tämän tiedon muistiin siltä varalta, että sitä kysytään tulevaisuudessa.

Säilytys

- Säilytä jääkaapissa, kunnes lääkkeen pistämiseen on 30 minuuttia aikaa.
- Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä etäällä lämmönlähteistä ja poissa auringonvalosta.
- **Ei saa** jäätyä. Kerran jäätynyttä ruiskua **ei saa** käyttää, vaikka valmiste olisi sulanut.
- **Ei saa** käyttää **eikä** laittaa takaisin jääkaappiin, jos esitäytetty ruisku on jäänyt huoneenlämpöön yli 12 tunniksi.

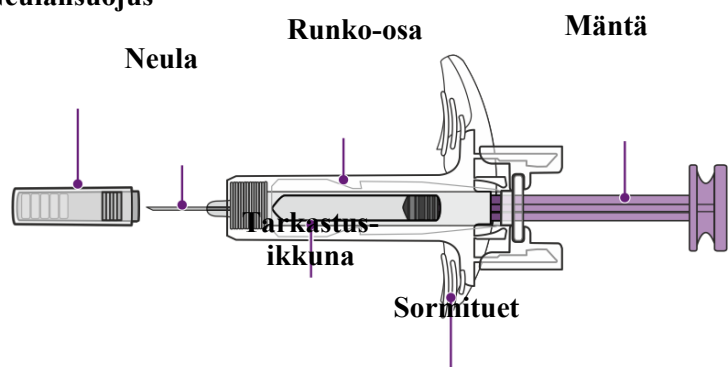
Varoitukset

- Esitäytettyä ruiskua saa käyttää vain kerran, minkä jälkeen se hävitetään.
- **Älä** anna kenenkään muun käyttää esitäytettyä Benlysta-ruiskuasi.
- **Ei saa** ravistaa.
- **Ei saa** käyttää, jos esitäytetty ruisku on pudonnut kovalle alustalle.
- Neulansuojusta **ei saa** poistaa aiemmin kuin juuri ennen lääkkeen pistämistä.

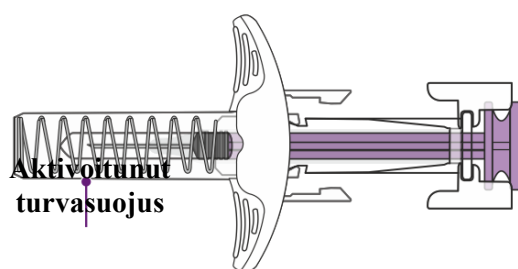
Esitäytetyn Benlysta-ruiskun osat

Ennen käyttöä

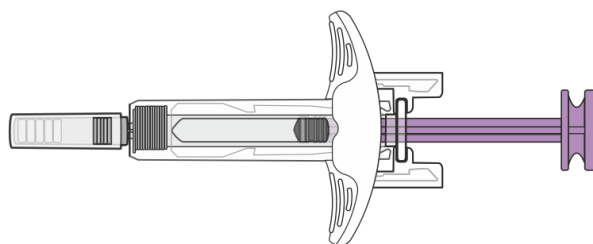
Neulansuojus



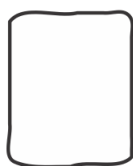
Käytön jälkeen – neulan turvasuojus peittää neulan



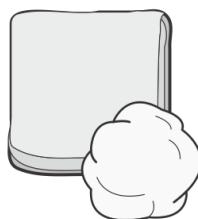
Pistoksen antamiseen tarvittavat välineet



Esitäytetty Benlysta-ruisku



Puhdistuslappu
(ei pakkauksessa)



Sideharsotaitos tai vanutuppo
(ei pakkauksessa)

1. Ota välineet esille ja tarkasta ne

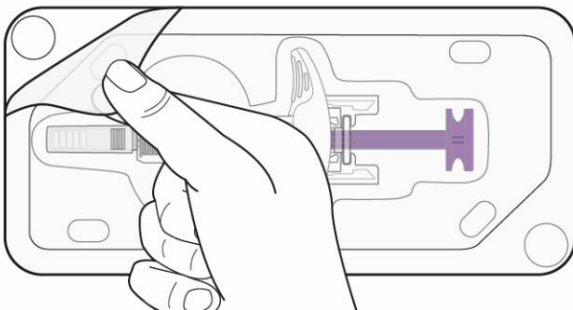
Ota välineet esille

- Ota jääkaapista yksi sinetöity pakkaus, jossa on esitäytetty ruisku.
- Laita mahdolliset loput esitäytetyt ruiskut takaisin jääkaappiin.
- Aseta seuraavat välineet ulottuvillesi mukavaan paikkaan, hyvin valaistulle ja puhtaalle tasolle:
 - Esitäytetty Benlysta-ruisku
 - puhdistuslappu (*ei pakkauksessa mukana*)
 - sideharsotaitos tai vanutuppo (*ei pakkauksessa mukana*)
 - säiliö, jossa tiiviisti suljettava kansi, ruiskun hävittämistä varten (*ei pakkauksessa mukana*).
- **Älä pistä** lääketta, jos sinulta puuttuu jokin listan tarvikkeista.

Ota ruisku esiin

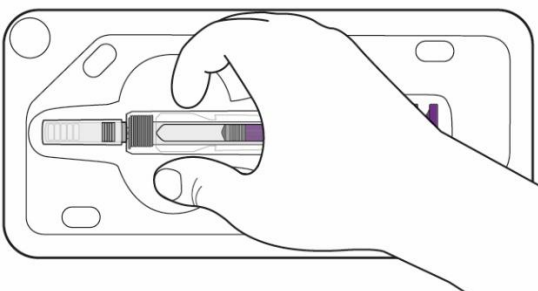
- Ota kiinni suojakalvosta pakkauksen kulmasta ja vedä se irti. (*Kuva 1*)

Kuva 1



- Ota kiinni esitäytetyn ruiskun keskiosasta (läheltä tarkastusikkunaa) ja ota ruisku varovasti pois pakkauksesta. (*Kuva 2*)

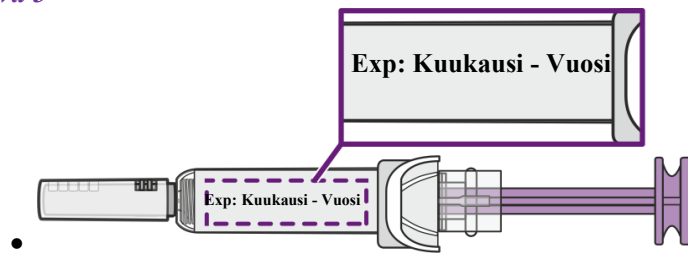
Kuva 2



Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä

- Tarkista esitäytetyn ruiskun viimeinen käyttöpäivämäärä. (Kuva 3)

Kuva 3



- Ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

2. Valmistele esitäytetty ruisku ja tarkasta se

Anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöön

- Anna ruiskun olla huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. (Kuva 4) Benlystan pistäminen kylmänä voi kestää kauemmin ja olla epämiellyttävää.

Kuva 4

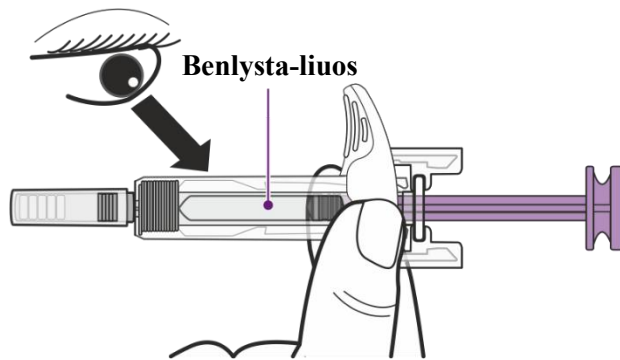


- Älä lämmitä ruiskua millään muulla tavalla. Älä esimerkiksi pane sitä mikroaaltouuniin, kuuman veden alle äläkä suoraan auringonvaloon.
- Älä poista neulansuojusta vielä tässä vaiheessa.

Tarkasta Benlysta-liuos

- Varmista tarkastusikkunasta, että Benlysta-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. (Kuva 5)
- On normaalia, että liuoksessa on yksi tai useampi ilmakupla.

Kuva 5



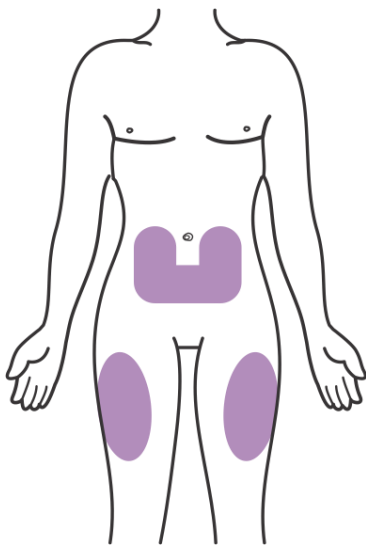
- Ei saa käyttää, jos liuos on sameaa tai värjäätynyttä tai siinä on hiukkasia.

3. Valitse ja valmistelee pistoskohta

Valitse pistoskohta

- Valitse pistoskohta (vatsan alueelta tai reidestä) *kuvassa 6* esitettyyn tapaan.

Kuva 6

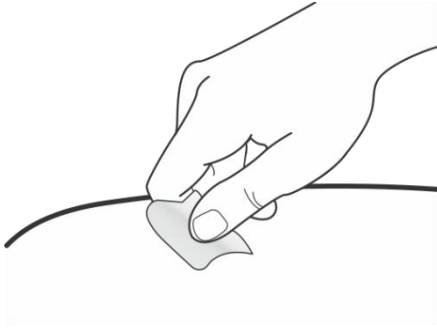


- Jos tarvitset annosta varten 2 pistosta, jätä pistosten väliin vähintään 5 cm (2 tuumaa), jos käytät samaa pistoskohta.
- Älä pistä joka kerta täsmälleen samaan kohtaan. Muutoin iho voi kovettua.
- Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova.
- Älä pistä lääkettä alle 5 cm päähän navasta.

Puhdista pistoskohta

- Pese kädet.
- Puhdista pistoskohta pyyhkimällä sitä puhdistuslapulla (*kuva 7*). Anna ihon kuivua.

Kuva 7



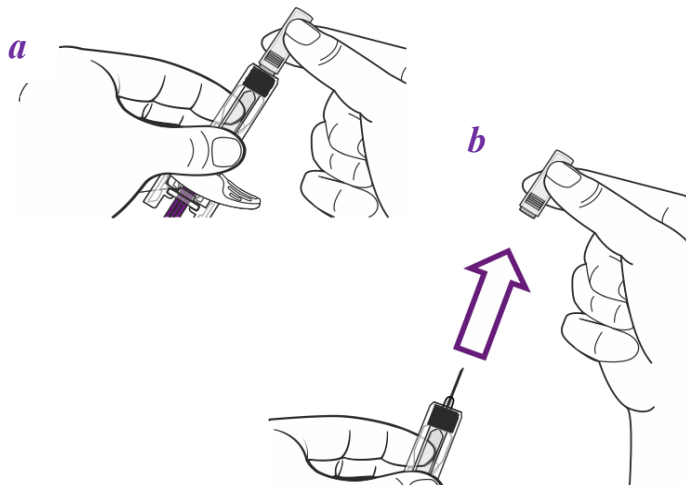
- **Älä** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.

4. Valmistaudu lääkkeen pistämiseen

Poista neulansuojus

- Neulansuojusta **ei saa** poistaa aiemmin kuin juuri ennen lääkkeen pistämistä.
- Pitele esitäytettyä ruiskua runko-osasta neula poispäin osoittaen. (*Kuva 8a*)
- Poista neulansuojus vetämällä se suoraan pois. (*Kuva 8b*)

Kuva 8



- Neulan kärjessä voi näkyä nestepisara. Se on normaalia.
- **Älä** anna neulan koskea mihinkään pintoihin.
- **Älä** poista ruiskusta mahdollisia ilmakuplia.
- **Älä** pane neulansuojusta takaisin ruiskuun.

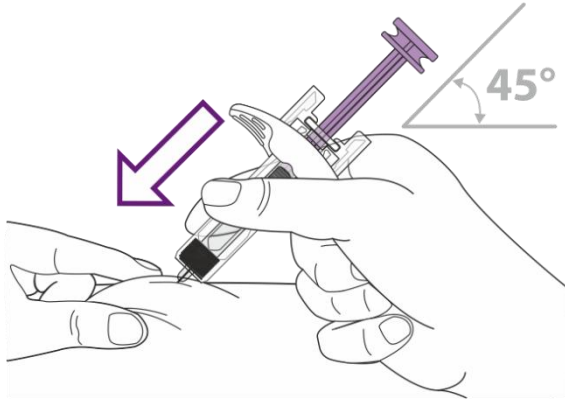
5. Pistä Benlysta ja tarkasta

Työnnä neula ihoon

- Pitele ruiskua toisella kädellä.

- Purista pistoskohdan iho varovasti poimulle vapaalla kädellä. (Kuva 9)
- Työnnä neula kokonaan ihopoimuun hieman vinosti (45° kulmassa) nopealla, napakalla liikkeellä.

Kuva 9

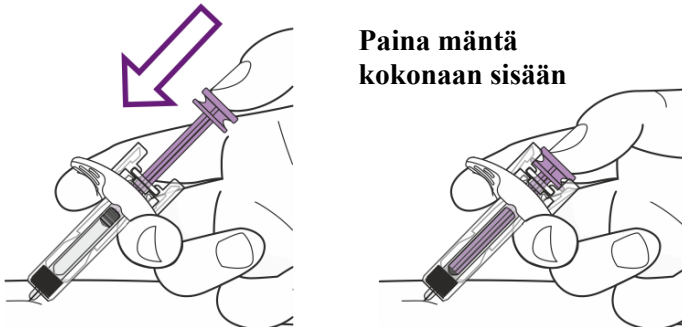


- Kun neula on kokonaan ihon sisällä, irrota ote ihopoimusta.

Saata pistos loppuun

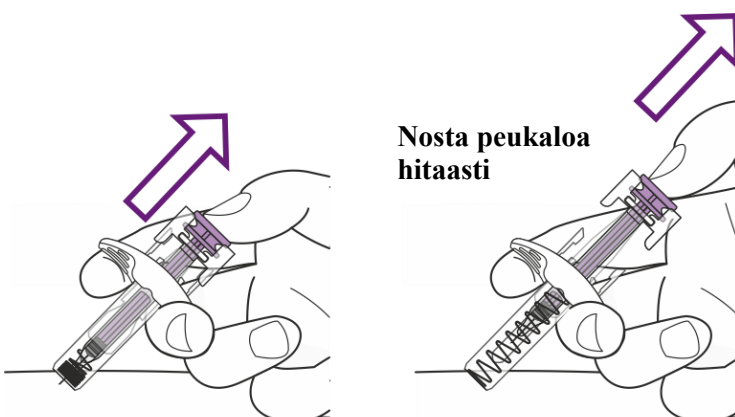
- Paina mäntä kokonaan sisään, kunnes liuos on kokonaan pistetty. (Kuva 10)

Kuva 10



- Pitele ruiskusta kiinni ja nosta peukaloa hitaasti, jolloin mäntä nousee (kuva 11).
- Neula vetäytyy automaattisesti turvasuojukseen.

Kuva 11



Tarkasta pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla vähän verta.

- Paina pistoskohtaa tarvittaessa vanutupolla tai sideharsolla.
- Pistoskohtaa **ei saa** hangata.

6. Hävitä käytetty ruisku

Hävitä käytetty ruisku

- Hävitä käytetty ruisku ja neulansuojus säiliössä, jossa on tiiviisti sulkeutuva kansi.
- Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa käytettyjen ruiskujen tai käytettyjä ruiskuja sisältävän säiliön hävittämisestä.
- **Älä** kierrätä käytettyä ruiskua tai käytettyjen ruiskujen säiliötä äläkä hävitä niitä talousjätteen mukana.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

belimumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Benlysta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Benlystaa
3. Miten Benlystaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Benlystan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Benlysta on ja mihin sitä käytetään

Infuusiona annettava Benlysta on lääke, jota käytetään lupuksen (systeminen lupus erythematosus, SLE) hoitoon aikuisilla ja lapsilla (vähintään 5-vuotiailla), joilla tauti on hyvin aktiivinen huolimatta tavanomaisesta hoidosta. Benlystaa käytetään myös yhdessä muiden lääkkeiden kanssa aktiivisen SLE-nefriitin (lupukseen liittyvän munuaistulehduksen) hoitoon aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla).

Lupus on sairaus, jossa immuunijärjestelmä (järjestelmä, joka torjuu infektioita) hyökkää sinun omia solujasi ja kudoksiasi vastaan ja aiheuttaa tulehduksia ja elinvaurioita. Tauti voi vaikuttaa melkein mihin elimeen tahansa. *B-soluiksi* kutsuttujen valkosolujen arvellaan olevan osatekijä.

Benlysta sisältää **belimumabia** (*monoklonaalinen vasta-aine*). Se vähentää veresi B-solujen määrää estämällä BLYS:in toimintaa. BLYS on proteiini, joka auttaa B-soluja elämään pidempään ja sitä on suuria määriä henkilöillä, joilla on lupus.

Sinulle annetaan Benlystaa jo saamasi lupushoidon lisäksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Benlystaa

Sinun ei pidä saada Benlystaa

- jos olet **allerginen** belimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

➔ **Tarkista lääkäriltä, voiko tämä koskea sinua.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Benlystaa

- jos sinulla on parhaillaan tai pitkään kestänyt **infektio** tai jos saat usein infektioita (ks. kohta 4). Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Benlystaa.
- jos suunnittelet ottavasi jonkin **rokotuksen** tai jos olet saanut rokotuksen viimeisten 30 päivän aikana. Joitakin rokotuksia ei pidä ottaa juuri ennen Benlysta-hoidon aloittamista eikä Benlysta-hoidon aikana.
- jos lupus **vaikuttaa hermostoosi**
- jos sinulla on **HIV** tai **alhaiset immunoglobuliiniarvot**
- jos sinulla on tai on ollut **hepatiitti B tai C**.
- jos olet saanut **elinsiirron** tai **luuydin-** tai **kantasolusiirron**
- jos sinulla on ollut **syöpä**
- jos sinulle on joskus kehittynyt **vaikea ihottuma** tai **ihon hilseilyä, rakkuloita ja/tai suun haavaumia** Benlystan käytön jälkeen.

➔ **Kerro lääkärille**, jos jokin näistä voi koskea sinua.

Masennus ja itsemurha

Benlysta-hoidon aikana on ilmoitettu masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä, mukaan lukien itsemurhat. Kerro lääkärille, jos sinulla on esiintynyt näitä aiemmin. Jos sinulla on milloin tahansa uusia oireita tai aiemmat oireet pahenevat:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin tai mene heti sairaalaan.**

Jos sinulla on masentunut olo tai ajattelet itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa, sinun voi olla hyvä kertoa asiasta omaiselle tai hyvälle ystävälle ja pyytää heitä lukemaan tämä seloste. Voit myös pyytää heitä kertomaan, jos mielialassasi tai käytöksessäsi tapahtuu muutoksia, jotka huolestuttavat heitä.

Vaikeat ihoreaktiot

Benlysta-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

➔ **Jos huomaat jonkin kohdassa 4 kuvatuista oireista, lopeta Benlystan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

Pidä silmällä tärkeitä oireita

Immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käyttävillä henkilöillä voi olla suurentunut riski saada infektioita, mukaan lukien harvinainen, mutta vakava aivoinfektio, jota kutsutaan *progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefaloalopatiaksi* (PML).

➔ **Lue kappale ”Suurentunut aivoinfektoriski” tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi sinun ja terveydenhuollon tarjoajan tulee kirjata Benlysta-pakkauksen eränumero. On suositeltavaa, että laitat tämän tiedon muistiin siltä varalta, että sitä kysytään tulevaisuudessa.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi:

- alle 5-vuotiaille lapsille, joilla on SLE
- aktiivista SLE-nefriittia sairastavat lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat).

Muut lääkevalmisteet ja Benlysta

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos saat jotakin immuunijärjestelmään vaikuttavaa lääkettä, mukaan lukien jokin B-soluihin vaikuttava lääke (käytetään syövän tai tulehduksellisten sairauksien hoitoon).

Tällaisten lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Benlystan kanssa voi heikentää immuunijärjestelmää. Tämä saattaa suurentaa vakavan infektion riskiä.

Raskaus ja imetys

Ehkäisy naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

- **Käytä tehokasta raskauden ehkäisyä** Benlysta-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Raskaus

Benlysta ei tavallisesti suositella, jos olet raskaana.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Benlysta.
- **Jos tulet raskaaksi** Benlysta-hoidon aikana, kerro tästä lääkärille.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät. On todennäköistä, että Benlysta voi erittyä äidinmaitoon. Lääkäri keskustele kanssasi siitä, pitäisikö sinun lopettaa Benlysta-hoito imetyksen ajaksi vai pitäisikö sinun lopettaa imetys.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Benlysta voi aiheuttaa haettavaikutuksia, jotka heikentävät ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

Benlysta sisältää polysorbaatti 80:tä

Benlysta 120 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos : Tämä lääkevalmiste sisältää 0,6 mg polysorbaatti 80:tä per injektiopullo.

Benlysta 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos : Tämä lääkevalmiste sisältää 2,0 mg polysorbaatti 80:tä per injektiopullo.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla/lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Benlysta sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton. Benlysta kuitenkin sekoitetaan natriumia sisältävään nesteeseen ennen kuin se annetaan sinulle tai lapsellesi. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinua tai lastasi on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten Benlysta käytetään

Sairaanhoitaja tai lääkäri antaa Benlystan suoneen (laskimoon) tunnin kestäväänä tippana (infuusiona).

Aikuiset ja lapset (vähintään 5-vuotiaat)

Lääkäri päättää oikean annoksen painosi mukaan. Suositeltu annos on 10 mg jokaista painokiloa (kg) kohden.

Tavallisesti Benlysta annetaan ensimmäisenä hoitopäivänä ja sen jälkeen päivinä 14. ja 28. Tämän jälkeen Benlysta annetaan tavallisesti kerran neljässä viikossa.

Ennen infuusiota annettava lääke

Ennen Benlystan antamista lääkäri voi päättää antaa sinulle lääkettä, joka auttaa vähentämään infuusioon mahdollisesti liittyviä reaktioita. Tällaisia lääkkeitä voivat olla antihistamiinit ja kuumetta alentavat lääkkeet. Tilaasi seurataan tarkasti ja jos saat reaktioita, ne hoidetaan.

Benlysta-hoidon lopettaminen

Lääkäri päättää, pitääkö Benlystan antaminen sinulle lopettaa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos huomaat jonkin seuraavista vaikean ihoreaktion oireista, lopeta Benlystan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon:

- punertavia laikkuja vartalolla, laikut ovat kohdemaisia tai pyöreitä täpliä, joissa on usein keskellä rakkuloita, ihon hilseilyä, haavaumia suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä vaikeita ihottumia voi edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Näitä haittavaikutuksia on raportoitu esiintymistiheydellä tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Allergiset reaktiot – hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon

Benlysta voi aiheuttaa injektioon liittyvän reaktion tai allergisen (*yliherkkyyss*-)reaktion.

Nämä ovat yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Ne voivat joskus olla vaikeita (melko harvinaiset, enintään 1 henkilöllä 100:sta) ja mahdollisesti henkeä uhkaavia. Nämä vaikeat reaktiot ovat todennäköisempiä ensimmäisenä tai toisena Benlysta-hoitopäivänä. Myös viivästyneet reaktiot, jotka esiintyvät useita päiviä myöhemmin, ovat kuitenkin mahdollisia.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle tai mene lähimmän sairaalan päivystykseen, jos saat jonkin seuraavista allergiareaktioista tai injektioon liittyvistä reaktioista:

- kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus
- ihottuma
- kutiaavat, koholla olevat paukamat tai nokkosihottuma.

Benlystan aiheuttamat vähemmän vaikeat, viivästyneet reaktiot voivat ilmentua harvinaisissa tapauksissa myös myöhemmin, yleensä 5–10 vuorokauden kuluttua pistoksen jälkeen. Oireita ovat esimerkiksi ihottuma, pahoinvointi, väsymys, lihaskipu, päänsärky tai kasvojen turvotus.

Jos saat näitä oireita, erityisesti, jos saat useamman niistä samanaikaisesti:

➔ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Infektiot

Benlysta voi suurentaa infektioiden, mm. virtsatie- ja hengitystietulehdusten, todennäköisyyttä. Nuoremmilla lapsilla riski voi olla lisääntynyt. Nämä haitat ovat hyvin yleisiä, ja niitä voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä. Jotkin infektiot voivat olla vaikeita ja melko harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan.

Jos saat jonkin seuraavista infektion oireista:

- kuume ja /tai vilunväristykset
- yskä, hengitysvaikeudet
- ripuli, oksentelu
- polttava tunne virtsaamisen yhteydessä; tiheävirtsaisuus

- lämmin, punoittava tai kipeä iho tai haavoja vartalossa.

➔ **Kerro asiasta välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

Masennus ja itsemurha

Benlysta-hoidon aikana on ilmoitettu masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä.

Masennusta voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä, ja itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta. Jos sinulla on masentunut olo, ajattelet itsesi vahingoittamista tai sinulla on muita ahdistavia ajatuksia tai olet masentunut, huomaat vointisi huonontuvan tai sinulle kehittyy uusia oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin tai mene heti sairaalaan.**

Suurentunut aivoinfektioriski

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefaloopatia (PML) on harvinainen, mutta vakava ja hengenvaarallinen aivoinfektio. Riski saada PML voi olla suurempi, jos sinua hoidetaan lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää, kuten Benlysta.

PML:n **oireita** ovat mm.:

- muistinmenetys
- ajatteluvaikeudet
- puhumis- tai kävelyvaikeudet
- näön menetys.

➔ **Kerro lääkärille välittömästi**, jos sinulla on jokin näistä oireista tai jokin samantapainen ongelma, joka on kestänyt useamman päivän.

Jos sinulla oli näitä oireita jo ennen Benlysta-hoidon aloittamista:

➔ **Kerro lääkärille välittömästi**, jos huomaat jonkin muutoksen näissä oireissa.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **yli yhdellä käyttäjällä kymmenestä:**

- bakteeritulehdukset (ks. ”Infektiot” edellä)

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä:**

- korkea kuume
- kutiavat, koholla olevat kyhmyt (nokkosihottuma), ihottuma
- valkosolujen määrän väheneminen (havaitaan verikokeissa)
- nenä-, kurkku-, tai mahatulehdus
- kipu käsissä tai jaloissa
- migreeni
- pahoinvointi, ripuli.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

5. Benlystan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Benlysta sisältää

- Vaikuttava aine on belimumabi.
Yksi 5 ml injektiopullo sisältää 120 mg belimumabia.
Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 400 mg belimumabia.
Valmistamisen jälkeen liuos sisältää 80 mg belimumabia millilitrassa.

Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti (E330), natriumsitraatti (E331), sakkaroosi ja polysorbaatti 80 (E433). Ks. kohdasta 2 lisätietoja Benlystan sisältämästä polysorbaatti 80:stä ja natriumista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Benlysta on valkoinen tai melkein valkoinen kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Se on lasisessa injektiopullossa, jossa on silikonoitu kumikorkki. Pullo on suljettu repäistävällä alumiinisuojuksella.

Pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

Valmistaja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90
43056 San Polo di Torriale
Parma
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

Käyttö- ja käsittelyohjeet – liuotus, laimennus ja lääkkeen annostelu

Annettavan valmisteen nimi ja eränumero tulee kirjata biologisten lääkkeiden jäljitettävyyden parantamiseksi

1) Miten Benlysta liuotetaan

Liuottaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.

Anna injektiopullon lämmitä 10–15 minuuttia huoneenlämpöiseksi (15 °C–25 °C).

On suositeltavaa käyttää 21-25 gaugen neulaa, kun kumikorkki lävistetään liuottamista ja laimentamista varten.

VAROITUS: 5 ml ja 20 ml injektiopullojen sisällöt liuotetaan eri määriin liuotinta, ks. alla:

120 mg injektiopullo

120 mg belimumabia sisältävän kertakäyttöön tarkoitetun injektiopullon sisältö liuotetaan 1,5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Tämän liuoksen belimumabipitoisuus on 80 mg/ml.

400 mg injektiopullo

400 mg belimumabia sisältävän kertakäyttöön tarkoitetun injektiopullon sisältö liuotetaan 4,8 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Tämän liuoksen belimumabipitoisuus on 80 mg/ml.

belimumabin määrä	injektiopullon koko	liuottimen määrä	lopullinen pitoisuus
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Vaahoamisen estämiseksi injektionesteisiin käytettävä vesi on ruiskutettava injektiopullon reunaa kohti. Pyörittele injektiopulloa kevyesti 60 sekuntia. Anna injektiopullon olla huoneenlämmössä (15 °C–25 °C) liuottamisen ajan, pyöritellen sitä kevyesti 60 sekunnin ajan joka viides minuutti, kunnes kuiva-aine on liennut. Älä ravista. Yleensä kuiva-aine liukenee kokonaan 10–15 minuutissa veden lisäämisestä, mutta joskus se voi viedä jopa 30 minuuttia. Suojaa liuotettu liuos auringolta.

Jos Benlystan liuottamiseen käytetään mekaanista liuotuslaitetta, vauhti ei saa ylittää 500 kierrosta minuutissa eikä injektiopulloa saa pyörittää pitempään kuin 30 minuuttia.

2) Ennen Benlystan laimentamista

Benlystan liuottamisen jälkeen liuoksen pitäisi olla opalisoivaa ja väriltään väritöntä tai vaaleankeltaista. Liuoksessa ei pitäisi olla partikkeleita. On kuitenkin todennäköistä ja hyväksyttävää, että liuoksessa on pieniä ilmakuplia.

120 mg injektiopullo

Liuottamisen jälkeen yhdestä 5 ml:n injektiopullosta voidaan vetää 1,5 ml liuosta (vastaten 120 mg belimumabia).

400 mg injektiopullo

Liuottamisen jälkeen yhdestä 20 ml:n injektiopullostä voidaan vetää 5 ml liuosta (vastaten 400 mg belimumabia).

3) Miten infuusioneste laimennetaan

Liuotettu lääkevalmiste laimennetaan 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionestettä tai laktaattipitoista Ringerin infusionestettä. Potilaille, joiden ruumiinpaino on 40 kg tai alle, voidaan harkita 100 ml näitä laimennusaineita sisältäviä infuusiopusseja edellyttäen, että tuloksena oleva belimumabin pitoisuus infuusiopussissa ei ylitä 4 mg/ml.

5 % glukoosi-injektioneste ei ole yhteensopiva Benlystan kanssa ja sitä ei saa käyttää.

Ota 250 ml:n (tai 100 ml:n) infuusionestepussista tai -pullosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionestettä tai laktaattipitoista Ringerin infusionestettä potilaan annokseen tarvittavan liuotetun Benlysta-liuoksen määrää vastaava tilavuus ja hävitä se. Lisää sitten tarvittava määrä liuotettua Benlysta-liuosta infuusiopussiin tai -pulloon. Sekoita liuos kääntämällä pussi tai pullo kevyesti toisin päin. Injektiopulloihin käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Ennen Benlystan antamista potilaalle tarkista liuoksen ulkonäkö mahdollisten partikkeleiden ja värivirheiden havaitsemiseksi. Hävitä liuos, jos havaitset siinä partikkeleita tai värivirheen.

Jos liuotettua liuosta ei käytetä välittömästi, se on suojattava suoralta auringonvalolta ja säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionesteellä tai laktaattipitoisella Ringerin infusionesteellä laimennettua liuosta voidaan säilyttää joko 2 °C–8 °C:ssa tai huoneenlämmössä (15 °C–25 °C).

Kokonaisaika Benlystan liuottamisesta infuusion päättymiseen ei saa ylittää kahdeksaa tuntia.

4) Miten laimennettu liuos annetaan potilaalle

Benlysta annetaan tunnin kestäväenä infuusiona.

Benlystaa ei saa antaa infuusiona samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta. Benlystan ja polyvinyylikloridi- tai polyolefiinipussien välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.
