

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benlysta 200 mg solution injectable en stylo prérempli.

Benlysta 200 mg solution injectable en seringue préremplie.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Stylo prérempli

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 200 mg de bélimumab

### Seringue préremplie

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 200 mg de bélimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 $\lambda$ , produit dans une lignée cellulaire de mammifères (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable en stylo prérempli (injection).

Solution injectable en seringue préremplie (injection).

Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle avec un pH de 6.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Benlysta, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique (LS) actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard (voir rubrique 5.1).

Benlysta est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Benlysta doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Il est recommandé de réaliser la première injection de Benlysta par voie sous-cutanée sous la surveillance d'un professionnel de santé suffisamment qualifié pour prendre en charge les réactions d'hypersensibilité, si nécessaire. Le professionnel de santé doit former le patient à la technique de l'injection par voie sous-cutanée et lui donner des informations sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4). Le professionnel de santé définit si le patient peut s'auto-injecter ou si un soignant doit lui administrer Benlysta.

### Posologie

### *Lupus systémique (LS)*

La dose recommandée est de 200 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée. Le dosage n'est pas basé sur le poids du patient (voir rubrique 5.2). L'état du patient doit être évalué régulièrement. L'arrêt du traitement par Benlysta doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement.

### *Glomérulonéphrite lupique*

Chez les patients qui commencent un traitement par Benlysta pour une glomérulonéphrite lupique active, le schéma posologique recommandé est une dose de 400 mg (deux injections de 200 mg) une fois par semaine pour 4 doses, puis 200 mg une fois par semaine par la suite. Chez les patients qui poursuivent un traitement avec Benlysta pour une glomérulonéphrite lupique active, la posologie recommandée est de 200 mg une fois par semaine. Benlysta doit être utilisé en association avec des corticoïdes et du mycophénolate ou du cyclophosphamide pour l'induction, ou du mycophénolate ou de l'azathioprine pour l'entretien. L'état du patient doit être régulièrement évalué.

### Doses oubliées

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Les patients peuvent ensuite reprendre leur traitement au jour habituel d'administration ou peuvent démarrer un nouveau calendrier hebdomadaire d'administration du traitement à partir du jour où la dose oubliée a été administrée.

### Modification du jour hebdomadaire d'administration

Si les patients souhaitent changer de jour d'administration du traitement dans la semaine, une nouvelle dose peut être administrée le nouveau jour choisi. Ensuite, le patient devra continuer son traitement selon le nouveau calendrier hebdomadaire d'administration bien que l'intervalle entre les doses puisse être temporairement inférieur à une semaine.

### Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

#### *Lupus systémique (LS)*

Si un patient atteint de LS passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, la première injection par voie sous-cutanée doit être réalisée 1 à 4 semaines après la dernière dose par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

#### *Glomérulonéphrite lupique*

Si un patient atteint de glomérulonéphrite lupique passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, la première dose de 200 mg injectée par voie sous-cutanée doit être réalisée 1 à 2 semaines après la dernière dose administrée par voie intraveineuse. Cette transition doit avoir lieu à tout moment après que le patient ait reçu les deux premières administrations par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

### Populations spéciales

#### *Sujets âgés*

Les données chez les sujets  $\geq 65$  ans sont limitées (voir rubrique 5.1). Benlysta doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés. Aucun ajustement posologique n'est requis (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Le bélimumab a été évalué chez un nombre limité de patients ayant un lupus systémique avec une insuffisance rénale. Sur la base des informations disponibles, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Cependant, la prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère en raison de l'absence de données dans cette population (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude spécifique n'a été menée avec Benlysta chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Il est peu probable qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de Benlysta administré par voie sous-cutanée chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Le stylo prérempli ou la seringue préremplie doivent être exclusivement utilisés pour une injection par voie sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen ou la cuisse. Lorsque des injections ont lieu dans la même région du corps, les patients doivent être informés d'utiliser un site d'injection différent à chaque injection ; les injections ne doivent jamais avoir lieu dans des zones où la peau est sensible, abîmée, rouge ou dure. Lorsqu'une dose de 400 mg est administrée au même endroit, il est recommandé d'espacer les deux injections individuelles de 200 mg d'au moins 5 cm.

Des instructions détaillées d'utilisation relatives à l'administration par voie sous-cutanée de Benlysta en stylo ou en seringue prérempli(e) sont disponibles à la fin de la notice (voir « Instructions d'utilisation étape-par-étape »).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

Benlysta n'a pas été étudié chez les groupes de patients suivants, et n'est donc pas recommandé en cas de :

- lupus systémique avec atteinte neurologique centrale sévère et active
- infection par le VIH
- antécédents ou hépatite B ou C active
- hypogammaglobulinémie (IgG < 400 mg/dL) ou déficit en IgA (IgA < 10 mg/dL)
- antécédents de greffe d'un organe majeur, de greffe de cellules souches hématopoïétiques/moelle osseuse ou de greffe rénale.

#### Utilisation concomitante avec un traitement ciblant les lymphocytes B

Les données disponibles ne permettent pas d'étayer la sécurité et l'efficacité du rituximab co-administré avec Benlysta chez les patients atteints de LS (voir rubrique 5.1). La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de Benlysta avec d'autres traitements ciblant les lymphocytes B.

#### Réactions d'hypersensibilité

L'administration de Benlysta par voie sous-cutanée ou intraveineuse peut provoquer des réactions d'hypersensibilité qui peuvent être sévères voire fatales. En cas de réaction sévère, l'administration de Benlysta doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être administré (voir rubrique 4.2). Le risque de réactions d'hypersensibilité est plus important avec les deux premières doses ; néanmoins, ce risque doit être envisagé à chaque administration. Les patients présentant des antécédents d'allergies

médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Les patients doivent être informés que des réactions d'hypersensibilité sont possibles le jour de l'administration ou quelques jours après, et doivent être informés des signes et symptômes potentiels, et de leur possible récurrence. Les patients doivent être avertis de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un de ces symptômes. La notice devra être mise à disposition du patient. Des réactions d'hypersensibilité retardées non aiguës ont également été observées, incluant des symptômes tels que : éruption cutanée, nausées, fatigue, myalgies, céphalées et œdème facial.

Dans les études cliniques par voie intraveineuse, des réactions graves liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées, incluant réaction anaphylactique, bradycardie, hypotension, angio-œdème et dyspnée. Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Benlysta, poudre pour solution à diluer pour perfusion (rubrique 4.4).

### Infections

Le mécanisme d'action du bélimumab peut accroître le risque de développer des infections, notamment des infections opportunistes. Dans les études contrôlées, l'incidence des infections graves était similaire dans les groupes Benlysta et placebo. Cependant, les infections avec issue fatale (par exemple pneumonie et septicémie) sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant Benlysta par rapport à ceux recevant le placebo (voir rubrique 4.8). La vaccination contre le pneumocoque doit être envisagée avant de commencer le traitement par Benlysta. Benlysta ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections graves actives (y compris des infections chroniques graves). En cas d'antécédents d'infection récurrente, les médecins doivent être prudents et doivent évaluer soigneusement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques avant l'utilisation de Benlysta. Les médecins doivent informer les patients de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue de symptômes d'une infection. Les patients qui développent une infection au cours d'un traitement par Benlysta doivent être étroitement surveillés et un arrêt de la thérapie immunosuppressive incluant Benlysta doit être attentivement envisagé jusqu'à résolution de l'infection. Le risque lié à l'utilisation de Benlysta chez des patients ayant une tuberculose active ou latente est inconnu.

### Dépression et comportements suicidaires

Lors d'études cliniques, contrôlées, menées par voie intraveineuse et sous-cutanée, des troubles psychiatriques (dépression, idées et comportements suicidaires y compris des suicides) ont été rapportés plus fréquemment chez les patients recevant Benlysta (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer le risque de dépression et de suicide en tenant compte des antécédents médicaux du patient et son état psychiatrique, avant le début d'un traitement par Benlysta. Les médecins doivent aussi surveiller le patient pendant le traitement par Benlysta. Les médecins doivent informer les patients (et les soignants le cas échéant) de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue ou d'aggravation de symptômes psychiatriques. Chez les patients qui développent de tels symptômes, l'arrêt du traitement par Benlysta doit être considéré.

### Réactions indésirables cutanées sévères

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement Benlysta. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du SSJ et d'une NET, et faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'apparition des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Benlysta doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé un SSJ ou une NET en raison de l'utilisation de Benlysta, celui-ci ne doit à aucun moment être réintroduit chez ce patient.

### Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée chez des patients lupiques traités par Benlysta. Les médecins doivent être particulièrement attentifs à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, signes ou symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de ces symptômes ou signes. Si de tels symptômes/signes surviennent, l'avis d'un neurologue et les examens nécessaires au diagnostic de LEMP doivent être envisagés selon les symptômes cliniques.

Si une leucoencéphalopathie multifocale progressive est suspectée, le traitement immunosuppresseur, y compris Benlysta, devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Si la LEMP est confirmée, le traitement immunosuppresseur, y compris Benlysta, doit être interrompu.

### Immunisation

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés dans les 30 jours précédant l'administration de Benlysta, ou en même temps que Benlysta, car la tolérance clinique n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible concernant la transmission secondaire d'infection de personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par Benlysta.

En raison de son mécanisme d'action, le bélimumab peut interférer avec la réponse immunitaire consécutive à la vaccination. Toutefois, dans une petite étude évaluant la réponse à un vaccin pneumococcique à 23 valences, la réponse immunitaire globale aux différents sérotypes était similaire, chez les patients lupiques traités par Benlysta comparés à ceux recevant un traitement immunosuppresseur standard au moment de la vaccination. Ces données sont insuffisantes pour tirer des conclusions quant à la réponse à d'autres vaccins.

Des données limitées suggèrent que Benlysta n'affecte pas significativement la réponse immunitaire obtenue par des vaccinations antérieures à l'administration de Benlysta. Une sous-étude menée sur un petit groupe de patients auparavant vaccinés contre le tétanos, le pneumocoque ou la grippe a montré un maintien des titres protecteurs d'anticorps après un traitement par Benlysta.

### Cancers et syndromes lymphoprolifératifs

Les médicaments immunomodulateurs, y compris Benlysta, peuvent augmenter le risque de cancer. La prudence s'impose lorsqu'un traitement par Benlysta est envisagé chez les patients ayant des antécédents de cancer ou lorsque l'on envisage la poursuite du traitement chez les patients qui développent une tumeur maligne. Les patients ayant présenté une tumeur maligne au cours des 5 dernières années n'ont pas été étudiés, à l'exception de ceux ayant eu un cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde ou un cancer du col de l'utérus correctement pris en charge.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été menée. Durant une inflammation chronique, l'augmentation du taux de certaines cytokines peut inhiber l'expression de certaines enzymes liées au CYP450. On ignore si le bélimumab peut être un modulateur indirect de ces cytokines. Un risque de réduction indirecte de l'activité du CYP par le bélimumab ne peut être exclu. Lors de l'initiation ou de l'arrêt du bélimumab, une surveillance thérapeutique doit être envisagée chez les patients traités par les substrats des CYP à fenêtre thérapeutique étroite, lorsque la dose est ajustée individuellement (par exemple warfarine).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Benlysta et cela jusqu'à au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

### Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de Benlysta chez les femmes enceintes sont limitées. Outre un effet pharmacologique prévisible, comme par exemple la diminution des lymphocytes B, les études chez l'animal (singes) n'ont pas montré de toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Benlysta ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ne sait pas si Benlysta est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé de façon systémique après ingestion. Le bélimumab a toutefois été détecté dans le lait de singes femelles après administration de 150 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère par Benlysta si un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption du traitement par Benlysta.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du bélimumab sur la fertilité chez l'Homme. Les effets sur la fertilité de l'homme et de la femme n'ont pas été formellement évalués au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La pharmacologie du bélimumab n'indique aucun effet délétère sur ces activités. L'état clinique du patient ainsi que le profil des effets indésirables de Benlysta doivent être pris en compte lors de la détermination de l'aptitude du patient à effectuer certaines tâches requérant des compétences d'évaluation, motrices ou cognitives.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

La tolérance du bélimumab chez les patients présentant un lupus systémique a été évaluée au cours de trois études contrôlées versus placebo par voie intraveineuse réalisées avant l'autorisation de mise sur le marché de Benlysta, ultérieurement dans une étude contrôlée versus placebo par voie intraveineuse, dans une étude contrôlée versus placebo par voie sous-cutanée et dans deux études contrôlées versus placebo par voie intraveineuse menées après commercialisation ; la tolérance chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique a été évaluée dans une étude par voie intraveineuse contrôlée versus placebo.

Les données présentées dans le tableau ci-dessous reflètent, chez 674 patients atteints de LS des trois études cliniques réalisées avant l'autorisation de mise sur le marché et chez 470 patients de l'étude ultérieure contrôlée versus placebo, une exposition à Benlysta administré par voie intraveineuse (10 mg/kg administré sur une période d'une heure aux jours 0, 14, 28 puis tous les 28 jours pendant au maximum 52 semaines), et chez 556 patients atteints de LS, une exposition à Benlysta administré par voie sous-cutanée (200 mg une fois par semaine durant au maximum 52 semaines). Les données de tolérance présentées couvrent des périodes pouvant dépasser 52 semaines chez certains patients atteints de LS. Les données reflètent une

exposition supplémentaire chez 224 patients atteints de glomérulonéphrite lupique qui ont reçu Benlysta par voie intraveineuse (10 mg/kg durant au maximum 104 semaines). Les données après commercialisation sont également incluses.

La majorité des patients recevait également un ou plusieurs traitements concomitants pour le lupus systémique comme : corticoïdes, immunosuppresseurs, antipaludéens, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 84 % des patients traités par Benlysta et 87 % des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (incidence  $\geq 5$  % chez les patients présentant un lupus systémique traités par Benlysta conjointement aux traitements standards et  $\geq 1$  % par rapport au bras placebo) était : rhinopharyngite. La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7 % pour les patients traités par Benlysta et de 8 % pour ceux sous placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $> 5$  % des patients atteints de glomérulonéphrite lupique traités par Benlysta associé à un traitement standard) étaient : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires et zona. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était de 12,9 % pour les patients traités par Benlysta et de 12,9 % pour ceux sous placebo.

*Réactions cutanées sévères* : des syndromes de Stevens-Johnson (SSJ) et des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) ont été rapportés en association avec Benlysta (voir rubrique 4.4).

#### Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)	

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence donnée est celle la plus élevée observée entre les deux formulations.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Infections et infestations <sup>1</sup>	Très fréquent	Infections bactériennes, par exemple, bronchite, infection urinaire.
	Fréquent	Gastroentérite virale, pharyngite, rhinopharyngite, infections virales des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité <sup>2</sup>
	Peu fréquent	Réaction anaphylactique
	Rare	Réactions d'hypersensibilité retardées non aiguës
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Comportement suicidaire, idées suicidaires
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions au site d'injection <sup>3</sup> , urticaire, rash
	Peu fréquent	Angio-œdème
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection <sup>2</sup> , fièvre

<sup>1</sup> Voir « Description de certains effets indésirables » et rubrique 4.4 « Infections » pour plus d'informations.

<sup>2</sup> 'Réactions d'hypersensibilité' regroupe un ensemble de termes incluant notamment l'anaphylaxie, et pouvant se manifester par différents symptômes tels que : hypotension, angio-œdème, urticaire ou autre éruption cutanée, prurit et dyspnée. 'Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection' regroupe un ensemble de termes pouvant se manifester par différents symptômes tels que : bradycardie, myalgie, maux de tête, éruption cutanée, urticaire, fièvre, hypotension, hypertension, vertiges et arthralgies. Du fait d'une similitude des signes et symptômes, il n'est pas toujours possible de différencier les réactions d'hypersensibilité des réactions liées à la perfusion ou des réactions systémiques liées à l'injection.

<sup>3</sup>s'applique à la formulation sous-cutanée uniquement.

#### Description de certains effets indésirables

Les données présentées ci-dessous sont les résultats groupés des trois études cliniques avant l'autorisation de mise sur le marché par voie intraveineuse (10 mg/kg dose par voie intraveineuse seulement) associés à ceux de l'étude par voie sous-cutanée. Les infections et les troubles psychiatriques incluent également des données d'étude après commercialisation.

*Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et réactions d'hypersensibilité* : les réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et les réactions d'hypersensibilité ont été généralement observées le jour de l'administration du traitement, mais des réactions d'hypersensibilité aiguë peuvent aussi survenir quelques jours après la prise du traitement. Les patients présentant des antécédents d'allergies

médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions.

L'incidence des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité après une administration intraveineuse survenant durant les 3 jours suivants la perfusion a été de 12 % dans le groupe recevant Benlysta et 10 % dans le groupe placebo, et respectivement 1,2 % et 0,3 % ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

L'incidence des réactions systémiques post-injection et des réactions d'hypersensibilité apparaissant dans les 3 jours suivants l'administration sous-cutanée a été de 7 % dans le groupe recevant Benlysta et 9 % dans le groupe placebo. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à la prise de Benlysta administré par voie sous-cutanée et nécessitant une interruption permanente du traitement ont été rapportées chez 0,2 % des patients recevant Benlysta et chez aucun patient recevant du placebo.

*Infections* : l'incidence globale des infections, observée dans les études cliniques de pré-enregistrement dans le LS par voie intraveineuse et sous-cutanée, a été de 63 % dans le groupe recevant Benlysta comme dans le groupe placebo. Les infections survenues chez au moins 3 % des patients recevant Benlysta et avec une incidence supérieure d'au moins 1 % par rapport à l'incidence dans le bras placebo ont été : infections virales des voies respiratoires supérieures, bronchites et infections urinaires bactériennes. Cinq pour cent des patients recevant Benlysta ou du placebo ont eu des infections graves ; des infections opportunistes graves ont été diagnostiquées pour respectivement 0,4 % et 0 % de ces patients. Des infections entraînant l'arrêt définitif du traitement sont survenues chez 0,7 % des patients recevant Benlysta et 1,5 % de ceux recevant le placebo. Certaines infections étaient sévères ou d'issue fatale.

Dans l'étude sur la glomérulonéphrite lupique, les patients recevaient un traitement de fond standard (voir rubrique 5.1) et l'incidence globale des infections était de 82 % dans le groupe recevant Benlysta, contre 76 % dans le groupe placebo. Des infections graves sont survenues chez 13,8 % des patients recevant Benlysta et chez 17,0 % des patients recevant le placebo. Des infections d'issue fatale sont survenues chez 0,9 % (2/224) des patients recevant Benlysta et chez 0,9 % (2/224) des patients recevant le placebo.

Dans une étude post-commercialisation de tolérance de 52 semaines dans le LS, randomisée (1: 1), en double aveugle, contrôlée versus placebo (BEL115467), qui a évalué la mortalité et des événements indésirables d'intérêt particulier chez l'adulte, des infections graves sont survenues chez 3,7 % des patients recevant Benlysta (10 mg/kg par voie intraveineuse) et chez 4,1 % des patients recevant le placebo. Des infections avec issue fatale (par exemple pneumonie et septicémie) sont survenues chez 0,45 % (9/2002) des patients recevant Benlysta et chez 0,15 % (3/2001) des patients recevant le placebo, tandis que la fréquence de la mortalité toutes causes confondues était de 0,50 % (10/2002) chez les patients recevant Benlysta et 0,40 % (8/2001) chez les patients recevant le placebo. La plupart des infections avec issue fatale ont été observées au cours des 20 premières semaines de traitement par Benlysta.

*Troubles psychiatriques* : dans les études cliniques réalisées dans le LS avant l'autorisation de Benlysta, administré par voie intraveineuse, des événements psychiatriques graves ont été rapportés chez 1,2 % (8/674) des patients recevant Benlysta 10 mg/kg et chez 0,4 % (3/675) des patients sous placebo. Des dépressions graves ont été rapportées chez 0,6 % (4/674) des patients recevant Benlysta 10 mg/kg et chez 0,3 % (2/675) des patients sous placebo. Deux cas de suicide ont été rapportés chez les patients traités par Benlysta (dont un recevant une dose de Benlysta de 1 mg/kg).

Dans une étude réalisée après commercialisation dans le LS, des troubles psychiatriques graves ont été rapportés chez 1,0 % (20/2002) des patients recevant Benlysta et 0,3 % (6/2001) des patients sous placebo. Des dépressions graves ont été rapportées chez 0,3 % (7/2002) des patients recevant Benlysta et moins de 0,1 % (1/2001) des patients sous placebo. La fréquence globale d'idées ou de comportements suicidaires graves ou d'automutilation sans intention suicidaire étaient de 0,7 % (15/2002) chez les patients recevant Benlysta et de 0,2 % (5/2001) dans le groupe placebo. Aucun suicide n'a été rapporté dans les deux groupes.

Les études ci-dessous par voie intraveineuse dans le LS n'excluaient pas les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Dans l'étude clinique par voie sous-cutanée dans le LS, qui excluait les patients avec des antécédents de troubles psychiatriques, des événements psychiatriques graves ont été rapportés chez 0,2 % (1/556) des patients recevant Benlysta et aucun cas n'a été rapporté chez les patients sous placebo. Aucun événement lié à des dépressions graves ni aucun suicide n'ont été rapportés dans les deux groupes.

*Leucopénie* : l'incidence de la leucopénie rapportée chez les patients atteints de LS en tant qu'effet indésirable a été de 3 % dans le groupe recevant Benlysta et de 2 % dans celui sous placebo.

*Réactions au site d'injection* : dans l'étude clinique par voie sous-cutanée dans le LS, la fréquence des réactions au site d'injection a été respectivement de 6,1 % (34/556) et de 2,5 % (7/280) chez les patients recevant Benlysta et du placebo. Ces réactions au site d'injection (et plus fréquemment douleurs, érythème, hématomes, prurit et induration) ont été d'intensité légère à modérée. La majorité de ces effets n'a pas mené à un arrêt du traitement.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

L'expérience clinique relative au surdosage de Benlysta est limitée. Les effets indésirables rapportés dans les cas de surdosage étaient semblables à ceux attendus avec le bélimumab.

Deux doses atteignant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées à des patients à 21 jours d'intervalle par perfusion intraveineuse. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'a été observée chez ces patients comparativement à ceux traités avec des doses de 1, 4 ou 10 mg/kg.

En cas de surdosage accidentel, les patients doivent être attentivement surveillés et un traitement adapté pourra être administré si nécessaire.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG04

#### Mécanisme d'action

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 $\lambda$  spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF et TNFSF13B). Le bélimumab bloque la liaison de la protéine soluble BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B) à ses récepteurs sur les lymphocytes B. Le bélimumab ne se lie pas directement aux lymphocytes B mais, en se liant à BLyS, le bélimumab inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs, et diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.

Les taux de BLyS sont élevés chez les patients souffrant de lupus systémique et d'autres maladies auto-immunes. Il existe un lien entre le taux plasmatique de BLyS et l'activité du lupus systémique. La contribution relative des taux de BLyS à la physiopathologie du lupus systémique n'est pas totalement élucidée.

#### Effets pharmacodynamiques

Les taux médians d'IgG à la semaine 52 ont été réduits de 11 % chez les patients atteints de LS recevant Benlysta comparativement à une augmentation du taux de 0,7 % chez les patients sous placebo.

Chez les patients présentant des anticorps anti-ADN natif à l'inclusion, les taux médians d'anticorps anti-ADN natif à la semaine 52 ont été réduits de 56 % chez les patients recevant Benlysta comparativement à une diminution de 41 % chez les patients sous placebo. Parmi les patients présentant des anticorps anti-ADN natif à l'inclusion, les taux de ces anticorps se sont négativés chez 18 % des patients sous Benlysta, contre seulement 15 % des patients sous placebo à la semaine 52.

Chez les patients atteints de LS présentant des taux de complément bas, une normalisation des taux de C3 et C4 a été observée à la semaine 52 chez respectivement 42 % et 53 % des patients sous Benlysta et chez 21 % et 20 % de ceux sous placebo.

A la semaine 52, Benlysta a réduit de manière significative le taux global des lymphocytes B circulants, lymphocytes B transitionnels, lymphocytes B naïfs, lymphocytes B auto-réactifs ainsi que des cellules plasmatiques. Les réductions des taux de lymphocytes B transitionnels et naïfs ainsi que la réduction du taux de sous-populations de lymphocytes B auto-réactifs ont été observées dès la semaine 8. Les taux de lymphocytes B mémoires ont initialement augmenté puis ont lentement baissé pour atteindre les taux de départ à la semaine 52.

La réponse immune des lymphocytes B et des IgG au traitement à long terme avec Benlysta par voie intraveineuse a été évaluée dans une étude d'extension non contrôlée dans le LS. Après 7 ans et demi de traitement (incluant l'étude pivot de 72 semaines), une diminution substantielle et prolongée des différentes sous-populations de lymphocytes B a été observée, conduisant à une réduction médiane de 87 % des lymphocytes B naïfs, de 67 % des lymphocytes B mémoires, de 99 % des lymphocytes B activés, et une réduction médiane de 92 % des cellules plasmatiques après plus de 7 ans de traitement. Après environ 7 ans, une réduction médiane de 28 % des taux d'IgG a été observée, avec 1,6 % des sujets ayant présenté une diminution des taux d'IgG en-dessous de 400 mg/dL. Au cours de l'étude, l'incidence rapportée des effets indésirables est restée globalement stable ou a diminué.

Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active, après un traitement par Benlysta (10 mg/kg par voie intraveineuse) ou par placebo, une augmentation des taux sériques d'IgG a été constatée, et était associée à une diminution de la protéinurie. De plus faibles augmentations des taux d'IgG sériques ont été observées dans le groupe Benlysta par rapport au groupe placebo, comme attendu du mécanisme d'action connu du bélimumab. A la semaine 104, le pourcentage médian d'augmentation des IgG par rapport à la valeur initiale était de 17 % pour le groupe Benlysta et de 37 % pour le groupe placebo. Les réductions des auto-anticorps, les augmentations du complément et les diminutions des lymphocytes B totaux et des sous-types de lymphocytes B circulants observées étaient cohérents avec les études dans le LS.

### Immunogénicité

Dans l'étude par voie sous-cutanée où les échantillons de sérum de plus de 550 patients atteints de lupus systémique actif ont été testés, aucun anticorps anti-bélimumab n'a été détecté pendant et après le traitement par 200 mg de bélimumab par voie sous-cutanée. Dans l'étude dans la glomérulonéphrite lupique où 224 patients ont reçu 10 mg/kg de Benlysta par voie intraveineuse, aucun anticorps anti-bélimumab n'a été détecté.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### Lupus systémique

##### *Injection par voie sous-cutanée*

L'efficacité de Benlysta administré par voie sous-cutanée a été évaluée lors d'une étude de Phase III de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (HGS1006-C1115 ; BEL112341) menée chez 836 patients adultes ayant un diagnostic de lupus systémique, en accord avec les critères de classification de l'American College of Rheumatology. Les patients éligibles ayant une maladie lupique active, étaient définis au moment de la sélection par un score SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment)  $\geq 8$  et des anticorps anti-nucléaires positifs (AAN ou anticorps anti-ADN natif) avec des titres (AAN  $[\geq 1:80]$  et/ou des anticorps anti-ADN natif  $[\geq 30$  unités/mL]). Les patients recevaient un traitement standard stable pour leur maladie lupique comportant notamment (seuls ou en association) : corticoïdes, antipaludéens, AINS ou immunosuppresseurs. Les patients atteints de glomérulonéphrite lupique sévère active et ceux qui présentaient des manifestations sévères et actives du système nerveux central liées au lupus ont été exclus.

Cette étude a été conduite aux Etats-Unis, en Amérique du Sud, en Europe et en Asie. L'âge médian des patients était de 37 ans (avec des extrêmes allant de 18 à 77 ans) et la majorité des sujets était des femmes (94 %). Le traitement standard incluait des corticoïdes (86 % ;  $> 7,5$  mg par jour de 60 % d'équivalent de prednisone), des immunosuppresseurs (46 %) et des antipaludéens (69 %). Les patients étaient randomisés avec le ratio 2:1 afin de recevoir 200 mg de bélimumab ou du placebo par voie sous-cutanée une fois par semaine durant 52 semaines.

Le jour de l'inclusion, 62,2 % des patients avait une maladie à activité élevée (score SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), 88 % d'entre eux présentaient des atteintes cutanéomuqueuses, 78 % des atteintes musculo-articulaires, 8 % des troubles hématologiques, 12 % une atteinte rénale et 8 % des atteintes vasculaires.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite (SRI = SLE Responder Index) défini par une réponse à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, pour chacun des critères suivants :

- Réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI, et
- Pas de nouvelle atteinte de système ou d'organe définie par un BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) ou 2 BILAG B, et
- Pas d'aggravation de l'état de santé global du patient selon le jugement du médecin (défini par une augmentation  $< 0,30$  point sur l'échelle visuelle analogique PGA [Physician's Global Assessment]).

Cet index (SRI) mesure la réduction de l'activité de la maladie lupique, sans atteinte d'un nouvel organe ou système ni aggravation de l'état de santé global du patient.

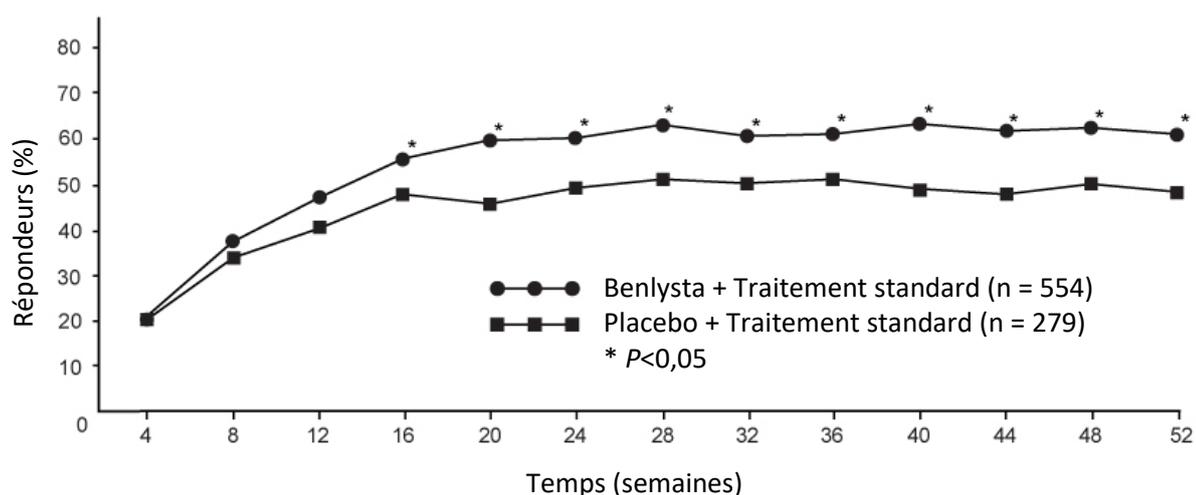
**Tableau 1. Taux de réponse à 52 semaines**

Réponse <sup>1</sup>	Placebo (n=279)	Benlysta <sup>2</sup> 200 mg par semaine (n=554)
Taux de réponse (SRI)	48,4 %	61,4 % (p=0,0006)
Différence observée versus placebo		12,98 %
Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo		1,68 (1,25; 2,25)
<b>Composants du SRI</b>		
Pourcentage de patients avec une diminution $\geq 4$ points du score SELENA-SLEDAI	49,1 %	62,3 % (p=0,0005)
Pourcentage de patients sans nouvelle atteinte viscérale BILAG	74,2 %	80,9 % (p=0,0305)
Pourcentage de patients sans aggravation de l'état de santé global (PGA)	72,8 %	81,2 % (p=0,0061)

<sup>1</sup> Les analyses ont exclu tout sujet auquel il manquait une évaluation à baseline pour l'un des critères du SRI (1 pour le placebo ; 2 pour Benlysta).

<sup>2</sup> Tous les patients avaient un traitement standard.

Les différences entre les groupes de traitement étaient visibles à la semaine 16 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (voir Figure 1)

**Figure 1. Pourcentage de répondeurs SRI lors de chaque visite**

Les poussées lupiques ont été définies par l'index « modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index ». Le risque de première poussée lupique a été réduit de 22 % durant les 52 semaines d'observation dans le groupe recevant Benlysta comparativement au groupe sous placebo (risque relatif=0,78 ; p=0,0061). Chez les patients ayant déjà expérimenté une poussée, le délai médian jusqu'à la première poussée a été retardé chez les patients recevant le bélimumab, comparativement à ceux recevant le placebo (190 contre 141 jours). Des poussées sévères ont été observées chez 10,6 % des patients du groupe recevant Benlysta et chez 18,2 % des patients du groupe sous placebo après 52 semaines d'observation (différence de traitement observée= -7,6

%). Le risque de premières poussées lupiques sévères a été réduit de 49 % durant les 52 semaines d'observation dans le groupe recevant Benlysta en comparaison avec le groupe placebo (risque relatif=0,51 ;  $p=0,0004$ ). Chez les patients ayant déjà expérimenté une poussée sévère, le délai médian jusqu'à la première poussée sévère a été retardé chez les patients recevant Benlysta, comparativement à ceux recevant le placebo (171 contre 118 jours).

Le pourcentage de patients recevant plus de 7,5 mg /jour de prednisone (ou équivalent) le jour de l'inclusion, et dont la dose moyenne de corticostéroïde a été diminuée d'au moins 25 % par rapport à la dose de départ jusqu'à une dose équivalente de prednisone  $\leq 7,5$  mg/jour entre les semaines 40 et 52, était de 18,2 % dans le groupe traité par Benlysta et de 11,9 % dans le groupe recevant le placebo ( $p=0,0732$ ).

Benlysta a montré comparativement au placebo, une amélioration de la fatigue mesurée sur l'échelle de fatigue (FACIT-F). La variation moyenne ajustée du score à la semaine 52 par rapport à l'inclusion est significativement plus importante dans le groupe Benlysta comparativement au groupe placebo (4,4 versus 2,7,  $p=0,0130$ ).

L'analyse du critère principal au sein de sous-groupes a montré que le bénéfice le plus important a été observé chez les patients présentant une maladie à activité élevée, notamment les patients avec un score SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , les patients nécessitant des corticoïdes pour contrôler leur maladie et ceux présentant des taux de complément bas.

Dans un groupe additionnel, précédemment identifié et sérologiquement actif dont les patients avaient à l'inclusion un complément bas et des anticorps anti-ADN natif positifs, il a aussi été démontré une amélioration plus importante de la réponse relative au traitement. Se référer au Tableau 2 pour les résultats de cet exemple d'un groupe avec une activité élevée de la maladie.

**Tableau 2. Patients avec un taux de complément bas et des anticorps anti-ADN natif positifs à l'inclusion**

Sous-population	Anticorps anti-ADN natif ET taux de complément bas	
	Placebo	Benlysta 200 mg par semaine
	(n=108)	(n=246)
Taux de réponse (SRI) à 52 semaines <sup>1</sup> (%)	47,2	64,6 (p =0,0014)
Différence observée versus placebo (%)		17,41
Poussées sévères sur 52 semaines	(n=108)	(n=248)
Patients présentant une poussée sévère (%)	31,5	14,1
Différence observée versus placebo (%)		17,4
Délai écoulé jusqu'à la poussée sévère [Risque Relatif (IC 95 %)]		0,38 (0,24 , 0,61) (p < 0,0001)
Réduction de prednisone de $\geq 25$ % par rapport à l'inclusion à $\leq 7,5$ mg/jour au cours des semaines 40 à 52 <sup>2</sup> (%)	(n=70) 11,4	(n=164) 20,7 (p = 0,0844)
Différence observée versus placebo (%)		9,3
Amélioration de la fatigue (score FACIT) entre le jour de l'inclusion et la semaine 52 (moyenne)	(n=108) 2,4	(n=248) 4,6 (p = 0,0324)
Différence observée versus placebo (différence moyenne)		2,1

<sup>1</sup> L'analyse du taux de réponse SRI à la semaine 52 a exclu tout sujet auquel il manquait une évaluation à baseline (2 pour Benlysta).

<sup>2</sup> Parmi les patients prenant une dose de prednisone > 7,5 mg/jour à l'inclusion.

L'efficacité et la tolérance de Benlysta en association avec un seul cycle de rituximab ont été analysées dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 104 semaines incluant 292 patients (BLISS-BELIEVE). Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant un contrôle de la maladie défini par un score SLEDAI-2K  $\leq 2$ , atteint sans immunosuppresseur et avec des corticoïdes à une dose équivalente de prednisone  $\leq 5$  mg/jour à la semaine 52. Ceci a été atteint chez 19,4 % (n = 28/144) des patients traités par Benlysta en association au rituximab et chez 16,7 % (n = 12/72) des patients traités par Benlysta en association au placebo (odds ratio 1,27 ; IC à 95 % : 0,60, 2,71 ; p = 0,5342). Une fréquence plus élevée d'événements indésirables (91,7 % versus 87,5 %), d'événements indésirables graves (22,2 % versus 13,9 %) et d'infections graves (9,0 % versus 2,8 %) a été observée chez les patients traités par Benlysta en association avec le rituximab par rapport à Benlysta en association avec un placebo.

### Glomérulonéphrite lupique

#### *Administration par voie sous-cutanée*

L'efficacité et la tolérance de Benlysta 200 mg administré par voie sous-cutanée aux patients atteints de glomérulonéphrite lupique active sont basées sur les données d'administration de Benlysta 10 mg/kg

administré par voie intraveineuse, ainsi que sur la modélisation et la simulation pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

Dans l'étude dans le LS par voie sous-cutanée décrite ci-dessus, les patients atteints de glomérulonéphrite lupique sévère ont été exclus ; cependant, 12 % des patients à l'inclusion présentaient une atteinte rénale (selon le critère d'évaluation SELINA SLEDAI). L'étude suivante a été menée dans la glomérulonéphrite lupique active.

#### *Administration par voie intraveineuse*

L'efficacité et la tolérance de Benlysta 10 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant une heure aux jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours, ont été évaluées dans une étude de phase III (BEL114054) randomisée (1 : 1), en double aveugle et contrôlée versus placebo, d'une durée de 104 semaines, chez 448 patients atteints de glomérulonéphrite lupique active. Les patients avaient un diagnostic clinique de LS selon les critères de classification ACR, une biopsie montrant une glomérulonéphrite lupique de classe III, IV et/ou V et avaient une maladie rénale active au moment de la sélection nécessitant un traitement standard. Les traitements standard incluaient des corticoïdes, 0 à 3 administrations par voie intraveineuse de méthylprednisolone (500 à 1000 mg par injection), suivie d'une administration par voie orale de prednisone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour avec une dose journalière totale  $\leq 60$  mg/jour et avec des paliers de diminutions  $\leq 10$  mg/jour avant la semaine 24, avec :

- mycophénolate mofétil 1 à 3 g/jour par voie orale ou mycophénolate de sodium 720 à 2160 mg/jour pour l'induction et l'entretien,
- cyclophosphamide 500 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines en 6 perfusions pour l'induction, suivi par de l'azathioprine par voie orale à la dose cible de 2 mg/kg/jour pour l'entretien).

Cette étude a été menée en Asie, en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et en Europe. L'âge médian des patients était de 31 ans (avec des extrêmes allant de 18 à 77 ans) ; la majorité des patients (88 %) était de sexe féminin.

Le critère principal d'efficacité était la réponse rénale primaire d'efficacité (primary efficacy renal response, PERR) à la semaine 104, définie comme une réponse à la semaine 100 confirmée par une mesure répétée à la semaine 104 des paramètres suivants : rapport protéine /créatinine urinaire (uPCR)  $\leq 0,7$  et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une diminution du DFGe  $\leq 20$  % par rapport à la valeur précédant la poussée.

Les principaux critères secondaires incluaient :

- Réponse rénale complète (complete renal response, CRR) définie comme une réponse à la semaine 100 confirmée par une mesure répétée à la semaine 104 des paramètres suivants : uPCR  $< 0,5$  et DFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une diminution du DFGe  $\leq 10$  % par rapport à la valeur précédant la poussée.
- PERR à la semaine 52.
- Délai avant un événement rénal ou le décès (événement rénal défini comme le premier événement parmi les suivants : insuffisance rénale terminale, doublement de la créatinine sérique, aggravation rénale [définie comme une augmentation de la protéinurie et/ou une altération de la fonction rénale], ou administration d'un traitement non autorisé par rapport à la maladie rénale).

Pour les critères d'évaluation PERR et CRR, la corticothérapie devait être réduite à  $\leq 10$  mg/jour à partir de la semaine 24 pour être considéré comme répondeur. Pour ces critères, les patients arrêtant le traitement prématurément, recevant des médicaments non autorisés, ou abandonnant l'étude prématurément, ont été considérés comme non-répondeurs.

La proportion de patients ayant obtenu un PERR à la semaine 104 était significativement plus élevée chez les patients recevant Benlysta que chez ceux recevant un placebo. Les principaux critères secondaires ont également montré une amélioration significative avec Benlysta par rapport au placebo (Tableau 3).

**Tableau 3. Résultats de l'efficacité chez les patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique**

Critère d'efficacité	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Différence observée vs. placebo	Odds ratio/risque relatif vs. placebo (95 % CI)	P-value
<b>PERR à la semaine 104<sup>1</sup></b> Répondeurs	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04 ; 2,32)	0,0311
<b>Composantes du PERR</b>					
Rapport Protéine/créatinine urinaire ≤ 0,7	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédent la poussée ≤ 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90 ; 1,94)	0,1599
Pas d'échec du traitement <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03 ; 2,63)	0,0364
<b>CRR à la semaine 104<sup>1</sup></b> Répondeurs	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11 ; 2,74)	0,0167
<b>Composantes du CRR</b>					
Rapport Protéine urinaire/créatinine urinaire <0,5	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05 ; 2,38)	0,0268
DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédent la poussée ≤ 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90 ; 1,96)	0,1539
Pas d'échec du traitement <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03 ; 2,63)	0,0364
<b>PERR à la semaine 52<sup>1</sup></b> Répondeurs	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06 ; 2,38)	0,0245
<b>Délai avant un événement rénal ou le décès<sup>1</sup></b> Pourcentage de patients présentant un événement <sup>2</sup>	28,3 %	15,7 %	-		
Délai avant l'événement [Risque relatif (IC 95 %)]			-	RR 0,51 (0,34 ; 0,77)	0,0014

<sup>1</sup>PERR à la semaine 104 était le critère principal d'efficacité ; CRR à la semaine 104, PERR à la semaine 52 et le délai avant un événement rénal ou le décès ont été inclus dans la hiérarchie des tests prédéfinis.

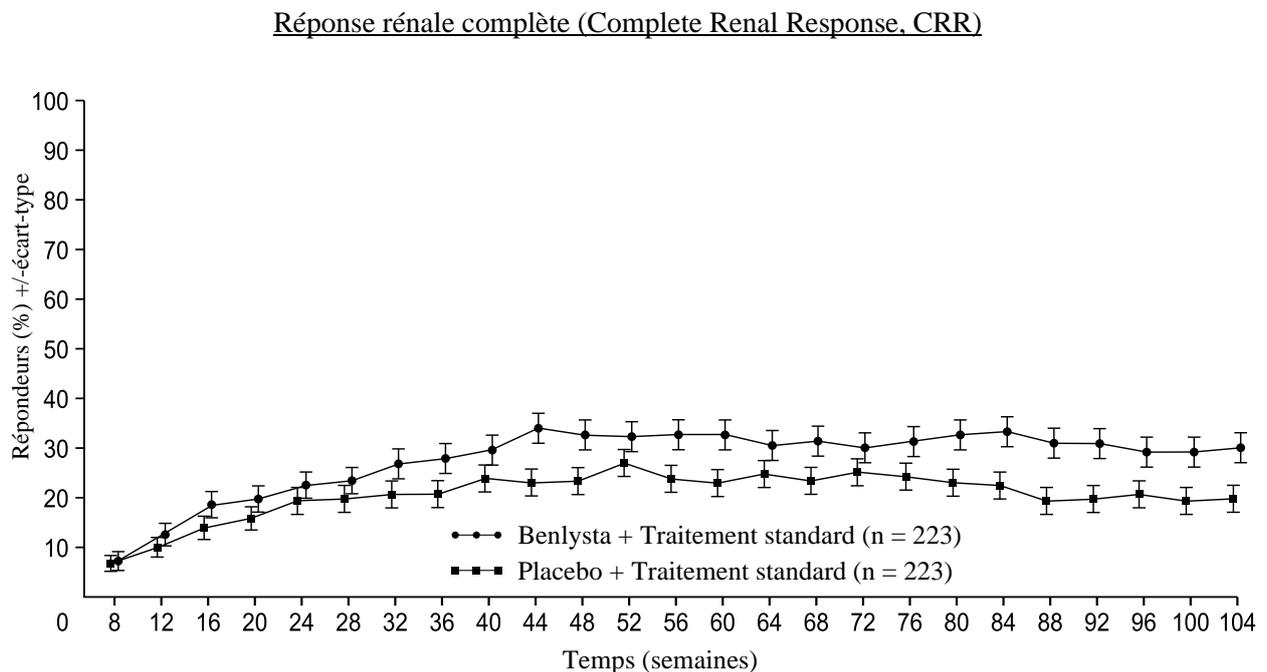
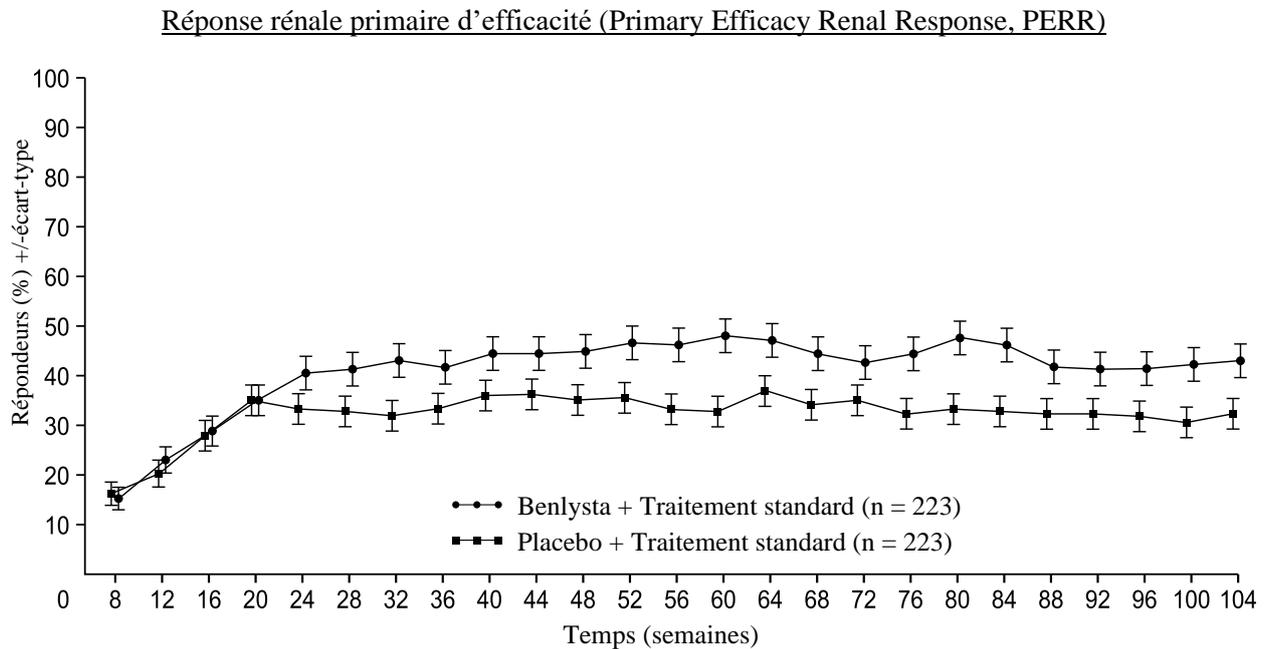
<sup>2</sup>Si l'on exclut les décès de l'analyse (1 pour Benlysta ; 2 pour le placebo), le pourcentage de patients présentant un événement rénal était de 15,2 % pour Benlysta contre 27,4 % pour le placebo (RR = 0,51; IC 95 % : 0,34, 0,78).

<sup>3</sup>Echec au traitement : patients traités par des médicaments non autorisés selon le protocole.

Un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta a atteint la PERR à partir de la semaine 24 par rapport au placebo, et cette différence de traitement s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. À

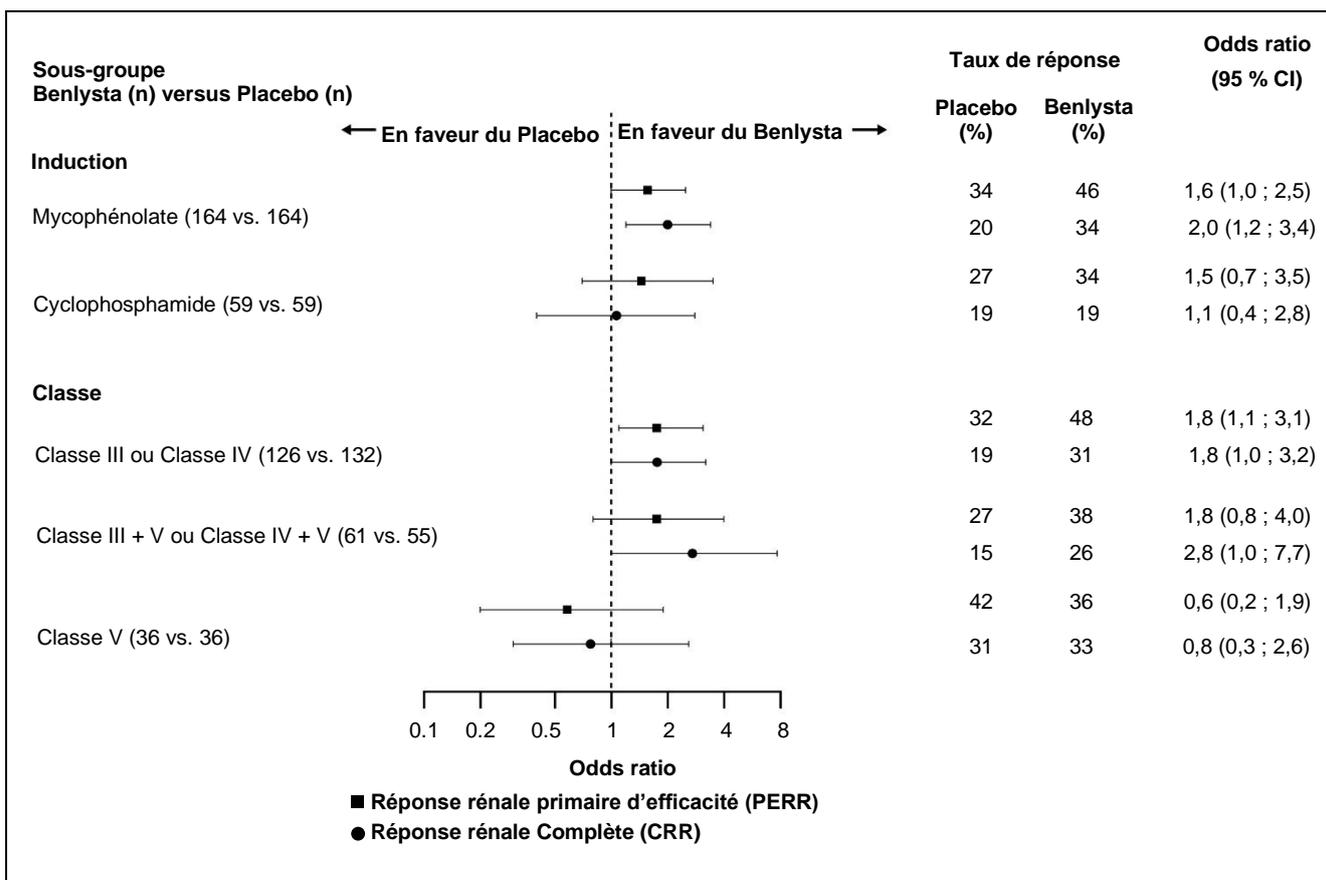
partir de la semaine 12, un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta a obtenu une CRR par rapport au placebo et la différence numérique s'est maintenue jusqu'à la semaine 104 (Figure 2).

**Figure 2. Taux de réponse chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique par visite**



Dans les analyses descriptives des sous-groupes, les principaux critères d'efficacité (PERR, CRR) ont été examinés par régime d'induction (mycophénolate ou cyclophosphamide) et par classe de biopsie (classe III ou IV, classe III + V ou classe IV + V, ou classe V) (Figure 3).

**Figure 3. Odds ratio du PERR et du CRR à la semaine 104 dans les sous-groupes**



### Age et race

Aucune différence en termes d'efficacité ou de tolérance dans le LS n'a été observée chez les patients  $\geq 65$  ans ayant reçu Benlysta par voie intraveineuse ou sous-cutanée par rapport à la population globale dans les études contrôlées versus placebo ; cependant, le nombre de patients âgés de  $\geq 65$  ans (62 patients pour l'efficacité et 219 pour la tolérance) n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

Il y avait trop peu de patients de race noire inclus dans les études contrôlées versus placebo avec Benlysta administré par voie sous-cutanée pour pouvoir tirer des conclusions pertinentes sur les effets de la race sur les résultats cliniques.

La tolérance et l'efficacité de Benlysta administré par voie intraveineuse ont été étudiées chez les patients de race noire. Les données actuellement disponibles sont décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Benlysta 120 mg et 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Benlysta administré par voie sous-cutanée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de lupus systémique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la voie sous-cutanée mentionnés ci-dessous sont calculés à partir des paramètres de population estimés chez 661 patients, dont 554 patients lupiques et 107 sujets sains, ayant reçu Benlysta par voie sous-cutanée.

### Absorption

Benlysta en stylo prérempli ou en seringue préremplie est administré par voie sous-cutanée.

Après une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité du bélimumab est approximativement de 74 %. L'exposition à l'état d'équilibre a été atteinte après environ 11 semaines de traitement administré par voie sous-cutanée. La concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) du bélimumab à l'état d'équilibre est de 108 µg/mL.

### Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre (V<sub>ss</sub>) du bélimumab dans les tissus est d'environ 5 litres.

### Biotransformation

Le bélimumab est une protéine dont le métabolisme escompté se fait par dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques largement distribuées. Aucune étude classique sur la biotransformation n'a été menée.

### Élimination

Après une administration par voie sous-cutanée, le bélimumab a une demi-vie terminale de 18,3 jours. La clairance systémique est de 204 mL/jour.

### Étude sur la glomérulonéphrite lupique

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 224 patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique qui ont reçu Benlysta à la posologie de 10 mg/kg par voie intraveineuse (jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 104). Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique, en raison de l'activité de la maladie rénale, la clairance du bélimumab était initialement plus élevée que celle observée dans les études dans le LS ; cependant, après 24 semaines de traitement et pendant le reste de l'étude, la clairance du bélimumab et l'exposition étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de LS qui ont reçu 10 mg/kg de bélimumab administré par voie intraveineuse.

Sur la base de la modélisation et de la simulation pharmacocinétiques de la population, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre de l'administration sous-cutanée de 200 mg de bélimumab une fois par semaine chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique devraient être similaires à celles observées chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique recevant 10 mg/kg de bélimumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines.

### Populations particulières

*Population pédiatrique* : aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour Benlysta administré par voie sous-cutanée chez les patients pédiatriques.

*Sujets âgés* : Benlysta a été étudié chez un nombre restreint de patients âgés. L'âge n'a pas eu d'incidence sur l'exposition au bélimumab administré par voie sous-cutanée, dans l'analyse pharmacocinétique de la population. Toutefois, au regard du nombre limité de patients  $\geq 65$  ans, l'incidence de l'âge ne peut être exclue définitivement.

*Insuffisance rénale* : aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du bélimumab. Au cours du développement clinique, Benlysta a été étudié chez un nombre limité de patients souffrant d'un lupus systémique et ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CrCl]  $\geq 60$  et  $< 90$  mL/min), une insuffisance rénale modérée (CrCl  $\geq 30$  et  $< 60$  mL/min), ou une insuffisance rénale sévère (CrCl  $\geq 15$  et  $< 30$  mL/min) : 121 patients ayant une insuffisance rénale légère et 30 patients ayant une insuffisance rénale modérée ont été traités par Benlysta par voie sous-cutanée ; 770 patients ayant une insuffisance rénale légère, 261 patients ayant une insuffisance rénale modérée et 14 patients ayant une insuffisance rénale sévère ont été traités par Benlysta par voie intraveineuse.

Aucune diminution cliniquement significative de la clairance systémique, due à une insuffisance rénale n'a été observée. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients insuffisants rénaux.

*Insuffisance hépatique* : aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bélimumab. Les enzymes protéiques largement distribuées catabolisent les molécules IgG1 telles que le bélimumab. Ces enzymes ne sont pas limitées aux tissus hépatiques et les variations de la fonction hépatique sont peu susceptibles d'affecter l'élimination du bélimumab.

#### Poids / Indice de Masse corporelle (IMC)

Les effets du poids et de l'IMC sur l'exposition au bélimumab après une administration par voie sous-cutanée n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Il n'y a eu aucun impact significatif sur l'efficacité et la tolérance en fonction du poids. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est recommandé.

#### Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

##### *LS*

Les patients souffrant d'un lupus systémique passant d'un traitement de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines à un traitement de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine en utilisant un intervalle de passage d'une forme à une autre de 1 à 4 semaines avaient lors de leur première injection par voie sous-cutanée, des concentrations sériques pré-dose de bélimumab proches de leur future concentration à l'état d'équilibre par administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.2). En se basant sur des simulations réalisées avec des paramètres pharmacocinétiques en population, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre du bélimumab, administré à une dose de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, ont été similaires aux concentrations de bélimumab administré à une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines.

##### *Glomérulonéphrite lupique*

Une à deux semaines après avoir reçu les deux premières doses intraveineuses, les patients atteints de glomérulonéphrite lupique qui passent d'un traitement par 10 mg/kg par voie intraveineuse à un traitement par 200 mg par voie sous-cutanée chaque semaine devraient avoir des concentrations sériques moyennes de bélimumab similaires à celles des patients recevant 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, selon les simulations pharmacocinétiques de la population (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en doses répétées et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

L'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée chez les singes a permis d'obtenir la diminution attendue du nombre de lymphocytes B périphériques et du tissu lymphoïde sans incidence toxicologique associée.

Des études sur la reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus femelles gestantes qui ont reçu du bélimumab à la dose de 150 mg/kg par voie intraveineuse (environ 9 fois l'exposition clinique maximale prévue pour l'Homme), toutes les 2 semaines pendant 21 semaines. Le traitement par bélimumab n'a été associé à aucun effet délétère direct ou indirect sur la toxicité maternelle, la toxicité pour le développement ou la tératogénicité.

Les résultats liés à ce traitement sont limités à la diminution réversible attendue des lymphocytes B chez les mères et les bébés, ainsi qu'à la diminution réversible du taux d'IgM chez les bébés singes. Le nombre de lymphocytes B est rétabli après l'arrêt du traitement par bélimumab 1 an environ post-partum chez les femelles singes adultes et chez les bébés singes après 3 mois environ de vie. Les taux d'IgM chez les bébés singes exposés au bélimumab *in utero* sont restaurés après 6 mois.

Des études de toxicologie à doses répétées de bélimumab menées pendant 6 mois à doses inférieures ou égales à 50 mg/kg ont permis d'évaluer les effets sur la fertilité des singes mâles et femelles. Aucune modification liée au traitement n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles sexuellement matures. Une évaluation informelle du cycle menstruel des femelles n'a mis en évidence aucune modification liée au bélimumab.

Le bélimumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude sur sa génotoxicité n'a été menée. De même, aucune étude sur sa carcinogénicité ou sur les effets sur la fertilité (des hommes ou des femmes) n'a été réalisée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorhydrate d'arginine  
Histidine  
Monochlorhydrate d'histidine  
Polysorbate 80  
Chlorure de sodium  
Eaux pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Non connue.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli de Benlysta peut être conservé à des températures allant jusqu'à une température maximale de 25 °C durant une période de 12 heures. La seringue ou le stylo doit être protégé de la lumière, et jeté s'il n'a pas été utilisé dans les 12 heures.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Stylo prérempli

Un stylo prérempli est composé de 1 mL de solution contenu dans une seringue en verre de type 1 avec une aiguille sertie (en acier inoxydable).

Disponible en boîte comprenant 1 ou 4 stylos préremplis et en multipack contenant 12 stylos préremplis d'une dose (3 boîtes de 4 stylos préremplis).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Seringue préremplie

Une seringue préremplie est composée de 1 mL de solution contenu dans une seringue en verre de type 1 avec une aiguille sertie (en acier inoxydable) et un capuchon d'aiguille.

Packs disponibles comprenant 1 ou 4 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Des instructions d'utilisation détaillées relatives à l'administration par voie sous-cutanée de Benlysta en stylo ou en seringue prérempli sont disponibles à la fin de la notice (voir « Instructions d'utilisation étape-par-étape »).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/700/003 1 stylo prérempli  
EU/1/11/700/004 4 stylos préremplis  
EU/1/11/700/005 12 (3x4) stylos préremplis (multipack)  
EU/1/11/700/006 1 seringue préremplie  
EU/1/11/700/007 4 seringues préremplies

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 13 Juillet 2011  
Date de dernier renouvellement : 18 Février 2016

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 120 mg de bélimumab. Après reconstitution, la solution contient 80 mg de bélimumab par mL.

### Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon contient 400 mg de bélimumab. Après reconstitution, la solution contient 80 mg de bélimumab par mL.

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 $\lambda$ , produit dans une lignée cellulaire de mammifères (NS0) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanc cassé.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Benlysta, en association au traitement habituel, est indiqué chez les patients âgés de 5 ans et plus atteints de lupus systémique (LS) actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard (voir rubrique 5.1).

Benlysta est indiqué en association avec des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Benlysta doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Les perfusions de Benlysta doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié et formé à l'administration d'un traitement par perfusion.

L'administration de Benlysta peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Par conséquent, Benlysta doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients

doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée.

Les patients traités par Benlysta doivent être informés du risque potentiel d'hypersensibilité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital et de la possibilité d'une apparition retardée ou d'une récurrence des symptômes. La notice devra être fournie au patient à chaque administration de Benlysta (voir rubrique 4.4).

### Posologie

Une prémédication avec un anti-histaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de Benlysta (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints de LS ou de glomérulonéphrite lupique active, la posologie recommandée de Benlysta est de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines. L'état du patient doit être régulièrement évalué.

Chez les patients atteints de LS, l'arrêt du traitement par Benlysta doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement.

Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active, Benlysta doit être utilisé en association avec des corticoïdes et du mycophénolate ou du cyclophosphamide pour l'induction, ou du mycophénolate ou de l'azathioprine pour l'entretien.

### Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

#### *Lupus systémique (LS)*

Si un patient atteint de LS passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, la première injection par voie sous-cutanée doit être réalisée 1 à 4 semaines après la dernière dose par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

#### *Glomérulonéphrite lupique*

Si un patient atteint de glomérulonéphrite lupique passe d'un traitement par Benlysta administré par voie intraveineuse à un traitement par Benlysta administré par voie sous-cutanée, la première dose de 200 mg injectée par voie sous-cutanée doit être réalisée 1 à 2 semaines après la dernière dose administrée par voie intraveineuse. Cette transition doit avoir lieu à tout moment après que le patient ait reçu les deux premières administrations par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

### Populations spéciales

#### *Sujets âgés*

Les données chez les sujets  $\geq 65$  ans sont limitées (voir rubrique 5.1). Benlysta doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés. Aucun ajustement posologique n'est requis (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Le bélimumab a été évalué chez un nombre limité de patients ayant un lupus systémique avec une insuffisance rénale.

Sur la base des informations disponibles, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Cependant, la prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère en raison de l'absence de données dans cette population (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude spécifique n'a été menée avec Benlysta chez des patients ayant une insuffisance hépatique. Il est peu probable qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

### *Lupus systémique (LS)*

La posologie recommandée de Benlysta pour les enfants âgés de 5 ans et plus, est de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines.

La tolérance et l'efficacité de Benlysta chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

### *Glomérulonéphrite lupique*

La tolérance et l'efficacité de Benlysta chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans atteints de glomérulonéphrite lupique active sévère n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Benlysta est administré par perfusion intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant son administration. Pour les instructions de reconstitution, de dilution et de conservation du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

Benlysta doit être administré par perfusion pendant 1 heure.

Benlysta ne doit pas être administré par injection intraveineuse en bolus.

Le débit de la perfusion peut être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion. La perfusion doit être immédiatement interrompue si le patient présente un effet indésirable susceptible d'engager le pronostic vital (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

Benlysta n'a pas été étudié chez les groupes de patients adultes et pédiatriques suivants, et n'est donc pas recommandé en cas de :

- lupus systémique avec atteinte neurologique centrale sévère et active (voir rubrique 5.1)
- infection par le VIH
- antécédents ou hépatite B ou C active
- hypogammaglobulinémie (IgG < 400 mg/dL) ou déficit en IgA (IgA < 10 mg/dL)
- antécédents de greffe d'un organe majeur, de greffe de cellules souches hématopoïétiques/moelle osseuse ou de greffe rénale.

#### Utilisation concomitante avec un traitement ciblant les lymphocytes B

Les données disponibles ne permettent pas d'étayer la sécurité et l'efficacité du rituximab co-administré avec Benlysta chez les patients atteints de LS (voir rubrique 5.1). La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de Benlysta avec d'autres traitements ciblant les lymphocytes B.

## Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

L'administration de Benlysta peut provoquer des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion qui peuvent être sévères voire fatales. En cas de réaction sévère, l'administration de Benlysta doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être administré (voir rubrique 4.2). Le risque de réactions d'hypersensibilité est plus important avec les deux premières perfusions ; néanmoins, ce risque doit être envisagé à chaque perfusion. Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions.

Une prémédication avec un anti-histaminique, avec ou sans antipyrétique, peut être administrée avant la perfusion de Benlysta. Cependant, les données sont insuffisantes pour déterminer si la prémédication diminue la fréquence et la sévérité des réactions à la perfusion.

Au cours des essais cliniques, environ 0,9 % des patients adultes ont présenté des réactions graves liées à la perfusion et des réactions graves d'hypersensibilité incluant : réaction anaphylactique, bradycardie, hypotension, angio-œdème et dyspnée. Les réactions liées à la perfusion sont plus fréquemment survenues au cours des deux premières perfusions et ont eu tendance à être moins fréquentes lors des perfusions suivantes (voir rubrique 4.8). La survenue de symptômes d'hypersensibilité aiguë a été notifiée chez des patients plusieurs heures après l'administration de la perfusion. Une réapparition de réactions cliniquement significatives après un traitement initial approprié des symptômes a également été observée (voir rubriques 4.2 et 4.8). Par conséquent, Benlysta doit être administré dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour prendre en charge immédiatement ce type de réactions. Les patients doivent rester sous surveillance médicale pendant une période prolongée (plusieurs heures), après les 2 premières perfusions au minimum, compte tenu de la possibilité d'une réaction retardée. Les patients doivent être informés que des réactions d'hypersensibilité sont possibles le jour de la perfusion ou quelques jours après, et doivent être informés des signes et symptômes potentiels, et de leur possible récurrence. Les patients doivent être avertis de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent l'un de ces symptômes. La notice devra être fournie au patient à chaque administration de Benlysta (voir rubrique 4.2).

Des réactions d'hypersensibilité retardées non aiguës ont également été observées, incluant des symptômes tels que : éruption cutanée, nausées, fatigue, myalgies, céphalées et œdème facial.

## Infections

Le mécanisme d'action du bélimumab peut accroître le risque de développer des infections chez les adultes et les enfants présentant un lupus, notamment des infections opportunistes, et les enfants plus jeunes peuvent être exposés à un risque accru d'infections. Dans les études contrôlées, l'incidence des infections graves était similaire dans les groupes Benlysta et placebo. Cependant, les infections avec issue fatale (par exemple pneumonie et septicémie) sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant Benlysta par rapport à ceux recevant le placebo (voir rubrique 4.8). La vaccination contre le pneumocoque doit être envisagée avant de commencer le traitement par Benlysta. Benlysta ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections graves actives (y compris des infections chroniques graves). En cas d'antécédents d'infection récurrente, les médecins doivent être prudents et doivent évaluer soigneusement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques avant l'utilisation de Benlysta. Les médecins doivent informer les patients de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue de symptômes d'une infection. Les patients qui développent une infection au cours d'un traitement par Benlysta doivent être étroitement surveillés et un arrêt de la thérapie immunosuppressive incluant Benlysta doit être attentivement envisagé jusqu'à résolution de l'infection. Le risque lié à l'utilisation de Benlysta chez des patients ayant une tuberculose active ou latente est inconnu.

## Dépression et comportements suicidaires

Lors d'études cliniques, contrôlées, menées par voie intraveineuse et sous-cutanée, des troubles psychiatriques (dépression, idées et comportements suicidaires y compris des suicides) ont été rapportés plus fréquemment chez les patients recevant Benlysta (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent évaluer le risque

de dépression et de suicide en tenant compte des antécédents médicaux du patient et son état psychiatrique, avant le début d'un traitement par Benlysta. Les médecins doivent aussi surveiller le patient pendant le traitement par Benlysta. Les médecins doivent informer les patients (et les soignants le cas échéant) de la nécessité de consulter un professionnel de santé en cas de survenue ou d'aggravation de symptômes psychiatriques. Chez les patients qui développent de tels symptômes, l'arrêt du traitement par Benlysta doit être considéré.

### Réactions indésirables cutanées sévères

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement Benlysta. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du SSJ et d'une NET, et faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'apparition des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Benlysta doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé un SSJ ou une NET en raison de l'utilisation de Benlysta, celui-ci ne doit à aucun moment être réintroduit chez ce patient.

### Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La survenue de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée chez des patients lupiques traités par Benlysta. Les médecins doivent être particulièrement attentifs à l'apparition de symptômes évocateurs d'une LEMP que le patient pourrait ne pas remarquer (par exemple, signes ou symptômes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de ces symptômes ou signes. Si de tels symptômes/signes surviennent, l'avis d'un neurologue et les examens nécessaires au diagnostic de LEMP doivent être envisagés selon les symptômes cliniques.

Si une leucoencéphalopathie multifocale progressive est suspectée, le traitement immunosuppresseur, y compris Benlysta, devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Si la LEMP est confirmée, le traitement immunosuppresseur, y compris Benlysta, doit être interrompu.

### Immunisation

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés dans les 30 jours précédant l'administration de Benlysta, ou en même temps que Benlysta, car la tolérance clinique n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible concernant la transmission secondaire d'infection de personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par Benlysta.

En raison de son mécanisme d'action, le bélimumab peut interférer avec la réponse immunitaire consécutive à la vaccination. Toutefois, dans une petite étude évaluant la réponse à un vaccin pneumococcique à 23 valences, la réponse immunitaire globale aux différents sérotypes était similaire, chez les patients lupiques traités par Benlysta comparés à ceux recevant un traitement immunosuppresseur standard au moment de la vaccination. Ces données sont insuffisantes pour tirer des conclusions quant à la réponse à d'autres vaccins.

Des données limitées suggèrent que Benlysta n'affecte pas significativement la réponse immunitaire obtenue par des vaccinations antérieures à l'administration de Benlysta. Une sous-étude menée sur un petit groupe de patients auparavant vaccinés contre le tétanos, le pneumocoque ou la grippe a montré un maintien des titres protecteurs d'anticorps après un traitement par Benlysta.

### Cancers et syndromes lymphoprolifératifs

Les médicaments immunomodulateurs, y compris Benlysta peuvent augmenter le risque de cancer. La prudence s'impose lorsqu'un traitement par Benlysta est envisagé chez les patients ayant des antécédents de cancer ou lorsque l'on envisage la poursuite du traitement chez les patients qui développent une tumeur maligne. Les patients ayant présenté une tumeur maligne au cours des 5 dernières années n'ont pas été étudiés, à l'exception de ceux ayant eu un cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde ou un cancer du col de l'utérus correctement pris en charge.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été menée. Durant une inflammation chronique, l'augmentation du taux de certaines cytokines peut inhiber l'expression de certaines enzymes liées au CYP450. On ignore si le bélimumab peut être un modulateur indirect de ces cytokines. Un risque de réduction indirecte de l'activité du CYP par le bélimumab ne peut être exclu. Lors de l'initiation ou de l'arrêt du bélimumab, une surveillance thérapeutique doit être envisagée chez les patients traités par les substrats des CYP à fenêtre thérapeutique étroite, lorsque la dose est ajustée individuellement (par exemple warfarine).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Benlysta et cela jusqu'à au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

#### Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de Benlysta chez les femmes enceintes sont limitées. Outre un effet pharmacologique prévisible, comme par exemple la diminution des lymphocytes B, les études chez l'animal (singes) n'ont pas montré de toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Benlysta ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

#### Allaitement

On ne sait pas si Benlysta est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé de façon systémique après ingestion. Le bélimumab a toutefois été détecté dans le lait de singes femelles après administration de 150 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère par Benlysta si un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption du traitement par Benlysta.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du bélimumab sur la fertilité chez l'Homme. Les effets sur la fertilité de l'homme et de la femme n'ont pas été formellement évalués au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La pharmacologie du bélimumab n'indique aucun effet délétère sur ces activités. L'état clinique du patient ainsi que le profil des effets indésirables de Benlysta doivent être pris en compte lors de la détermination de l'aptitude du patient à effectuer certaines tâches requérant des compétences d'évaluation, motrices ou cognitives.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance chez les adultes

La tolérance du bélimumab chez les patients présentant un lupus systémique a été évaluée au cours de trois études contrôlées versus placebo par voie intraveineuse réalisées avant l'autorisation de mise sur le marché de Benlysta, ultérieurement dans une étude contrôlée versus placebo par voie intraveineuse, dans une étude contrôlée versus placebo par voie sous-cutanée et dans deux études contrôlées versus placebo par voie intraveineuse menées après commercialisation ; la tolérance chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique a été évaluée dans une étude par voie intraveineuse contrôlée versus placebo.

Les données présentées dans le tableau ci-dessous reflètent, chez 674 patients atteints de LS de trois études cliniques réalisées avant l'autorisation de mise sur le marché et chez 470 patients de l'étude ultérieure contrôlée versus placebo, une exposition à Benlysta administré par voie intraveineuse (10 mg/kg administré sur une période d'une heure aux jours 0, 14, 28 puis tous les 28 jours pendant au maximum 52 semaines), et chez 556 patients atteints de LS, une exposition à Benlysta administré par voie sous-cutanée (200 mg une fois par semaine durant au maximum 52 semaines). Les données de tolérance présentées couvrent des périodes pouvant dépasser 52 semaines chez certains patients atteints de LS. Les données reflètent une exposition supplémentaire chez 224 patients atteints de glomérulonéphrite lupique qui ont reçu Benlysta par voie intraveineuse (10 mg/kg durant au maximum 104 semaines). Les données après commercialisation sont également incluses.

La majorité des patients recevait également un ou plusieurs traitements concomitants pour le lupus systémique comme : corticoïdes, immunosuppresseurs, antipaludéens, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 84 % des patients traités par Benlysta et 87 % des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (incidence  $\geq 5$  % chez les patients présentant un lupus systémique traités par Benlysta conjointement aux traitements standards et supérieure  $\geq 1$  % par rapport au bras placebo) était : rhinopharyngite. La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7 % pour les patients traités par Benlysta et de 8 % pour ceux sous placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $> 5$  % des patients atteints de glomérulonéphrite lupique traités par Benlysta associé à un traitement standard) étaient : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires et zona. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était de 12,9 % pour les patients traités par Benlysta et de 12,9 % pour ceux sous placebo.

*Réactions cutanées sévères* : des syndromes de Stevens-Johnson (SSJ) et des nécrolyses épidermiques toxiques (NET) ont été rapportés en association avec Benlysta (voir rubrique 4.4).

#### Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).	

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence donnée est celle la plus élevée observée entre les deux formulations.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Infections et infestations <sup>1</sup>	Très fréquent	Infections bactériennes, par exemple, bronchite, infection urinaire.
	Fréquent	Gastroentérite virale, pharyngite, rhinopharyngite, infections virales des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité <sup>2</sup>
	Peu fréquent	Réaction anaphylactique
	Rare	Réactions d'hypersensibilité retardée non aiguës
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Comportement suicidaire, idées suicidaires
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions au site d'injection <sup>3</sup> , urticaire, rash
	Peu fréquent	Angioœdème
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection <sup>2</sup> , fièvre

<sup>1</sup> Voir « Description de certains effets indésirables » et rubrique 4.4 « Infections » pour plus d'informations.

<sup>2</sup> 'Réactions d'hypersensibilité' regroupe un ensemble de termes incluant notamment l'anaphylaxie, et pouvant se manifester par différents symptômes tels que : hypotension, angioœdème, urticaire ou autre éruption cutanée, prurit et dyspnée. 'Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection' regroupe un ensemble de termes pouvant se manifester par différents symptômes tels que : bradycardie, myalgie, maux de tête, éruption cutanée, urticaire, fièvre, hypotension, hypertension, vertiges et arthralgies.

Du fait d'une similitude des signes et symptômes, il n'est pas toujours possible de différencier les réactions d'hypersensibilité des réactions liées à la perfusion ou des réactions systémiques liées à l'injection.

<sup>3</sup> s'applique à la formulation sous-cutanée uniquement.

#### Description de certains effets indésirables

Les données présentées ci-dessous sont les résultats groupés des trois études avant l'autorisation de mise sur le marché par voie intraveineuse (10 mg/kg dose par voie intraveineuse seulement) associés à ceux de l'étude par voie sous-cutanée. Les infections et les troubles psychiatriques incluent également des données d'étude après commercialisation.

*Réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et réactions d'hypersensibilité* : les réactions systémiques liées à la perfusion ou à l'injection et les réactions d'hypersensibilité ont été généralement observées le jour de l'administration du traitement, mais des réactions d'hypersensibilité aiguë peuvent aussi survenir quelques jours après la prise du traitement. Les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples ou d'hypersensibilité significative peuvent être exposés à un risque accru de réactions.

L'incidence des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité après une administration intraveineuse survenant durant les 3 jours suivants la perfusion a été de 12 % dans le groupe recevant Benlysta et 10 % dans le groupe placebo, et respectivement 1,2 % et 0,3 % ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

*Infections* : l'incidence globale des infections, observée dans les études cliniques de pré-enregistrement dans le LS par voie intraveineuse et sous-cutanée, a été de 63 % dans le groupe recevant Benlysta comme dans le groupe placebo. Les infections survenues chez au moins 3 % des patients recevant Benlysta et avec une incidence supérieure d'au moins 1 % par rapport à l'incidence dans le bras placebo ont été : infections virales des voies respiratoires supérieures, bronchites et infections urinaires bactériennes. Cinq pour cent des patients recevant Benlysta ou du placebo ont eu des infections graves ; des infections opportunistes graves ont été diagnostiquées pour respectivement 0,4 % et 0 % de ces patients. Des infections entraînant l'arrêt définitif du traitement sont survenues chez 0,7 % des patients recevant Benlysta et 1,5 % de ceux recevant le placebo. Certaines infections étaient sévères ou d'issue fatale.

Pour plus d'informations sur les infections observées chez les patients pédiatriques dans le LS, se référer à la section Population pédiatrique ci-dessous.

Dans l'étude sur la glomérulonéphrite lupique, les patients recevaient un traitement de fond standard (voir rubrique 5.1) et l'incidence globale des infections était de 82 % dans le groupe recevant Benlysta, contre 76 % dans le groupe placebo. Des infections graves sont survenues chez 13,8 % des patients recevant Benlysta et chez 17,0 % des patients recevant du placebo. Des infections d'issue fatale sont survenues chez 0,9 % (2/224) des patients recevant Benlysta et chez 0,9 % (2/224) des patients recevant le placebo.

Dans une étude post-commercialisation de tolérance de 52 semaines dans le LS, randomisée (1: 1), en double aveugle, contrôlée versus placebo (BEL115467), qui a évalué la mortalité et des événements indésirables d'intérêt particulier chez l'adulte, des infections graves sont survenues chez 3,7 % des patients recevant Benlysta (10 mg/kg par voie intraveineuse) et chez 4,1 % des patients recevant le placebo. Des infections avec issue fatale (par exemple pneumonie et septicémie) sont survenues chez 0,45 % (9/2002) des patients recevant Benlysta et chez 0,15 % (3/2001) des patients recevant le placebo, tandis que la fréquence de la mortalité toutes causes confondues était de 0,50 % (10/2002) chez les patients recevant Benlysta et 0,40 % (8/2001) chez les patients recevant le placebo. La plupart des infections avec issue fatale ont été observées au cours des 20 premières semaines de traitement par Benlysta.

*Troubles psychiatriques* : dans les études cliniques réalisées dans le LS avant l'autorisation de Benlysta, administré par voie intraveineuse, des événements psychiatriques graves ont été rapportés chez 1,2 % (8/674) des patients recevant Benlysta 10 mg/kg et chez 0,4 % (3/675) des patients sous placebo. Des dépressions graves ont été rapportées chez 0,6 % (4/674) des patients recevant Benlysta 10 mg/kg et chez 0,3 % (2/675) des patients sous placebo. Deux cas de suicide ont été rapportés chez les patients traités par Benlysta (dont un recevant une dose de Benlysta de 1 mg/kg).

Dans une étude réalisée après commercialisation dans le LS, des troubles psychiatriques graves ont été rapportés chez 1,0 % (20/2002) des patients recevant Benlysta et 0,3 % (6/2001) des patients sous placebo. Des dépressions graves ont été rapportées chez 0,3 % (7/2002) des patients recevant Benlysta et moins de 0,1 % (1/2001) des patients sous placebo. La fréquence globale d'idées ou de comportements suicidaires graves ou d'automutilation sans intention suicidaire étaient de 0,7 % (15/2002) chez les patients recevant Benlysta et de 0,2 % (5/2001) dans le groupe placebo. Aucun suicide n'a été rapporté dans les deux groupes.

Les études ci-dessus par voie intraveineuse dans le LS n'excluaient pas les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Dans l'étude clinique par voie sous-cutanée dans le LS, qui excluait les patients avec des antécédents de troubles psychiatriques, des événements psychiatriques graves ont été rapportés chez 0,2 % (1/556) des patients recevant Benlysta et aucun cas n'a été rapporté chez les patients sous placebo. Aucun événement lié à des dépressions graves ni aucun suicide n'ont été rapportés dans les deux groupes.

*Leucopénie* : l'incidence de la leucopénie rapportée chez les patients atteints de LS en tant qu'effet indésirable a été de 3 % dans le groupe recevant Benlysta et de 2 % dans celui sous placebo.

*Troubles gastro-intestinaux* : les patients en surpoids (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) atteints de LS traités par Benlysta administré par voie intraveineuse ont présenté plus fréquemment des nausées, vomissements et diarrhées que ceux sous placebo, comparativement aux patients de poids normal (IMC ≥ 18,5 à ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>). Aucun des troubles gastro-intestinaux survenus chez les patients en surpoids n'a été grave.

### Population pédiatrique

Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques est basé sur les données de tolérance à 52 semaines d'une étude contrôlée versus placebo, dans laquelle 53 patients (âgés de 6 à 17 ans) atteints de lupus systémique ont reçu 10 mg/kg de Benlysta par voie intraveineuse aux jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours avec des traitements standards concomitants. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus (n=43). Les données de tolérance chez les enfants âgés de moins de 12 ans (n=10) sont limitées.

### *Infections*

Groupe de patients âgés de 5 à 11 ans : des infections ont été rapportées chez 8/10 patients recevant Benlysta et 3/3 patients recevant un placebo, et des infections graves ont été rapportées chez 1/10 patient recevant Benlysta et 2/3 patients recevant un placebo (voir rubrique 4.4).

Groupe de patients âgés de 12 à 17 ans : des infections ont été rapportées chez 22/43 patients recevant Benlysta et 25/37 patients recevant un placebo et des infections graves ont été rapportées chez 3/43 patients recevant Benlysta et 3/37 patients recevant un placebo. Lors de la phase d'extension de l'étude en ouvert, il y a eu une infection d'issue fatale chez un patient recevant Benlysta.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience clinique relative au surdosage de Benlysta est limitée. Les effets indésirables rapportés dans les cas de surdosage étaient semblables à ceux attendus avec le bélimumab.

Deux doses atteignant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées à des patients à 21 jours d'intervalle par perfusion intraveineuse. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'a été observée chez ces patients comparativement à ceux traités avec des doses de 1, 4 ou 10 mg/kg.

En cas de surdosage accidentel, les patients doivent être attentivement surveillés et un traitement adapté pourra être administré si nécessaire.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG04

### Mécanisme d'action

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1λ spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF et TNFSF13B). Le bélimumab bloque la liaison de la protéine soluble BLyS (un facteur de survie des lymphocytes B) à ses récepteurs sur les

lymphocytes B. Le bélimumab ne se lie pas directement aux lymphocytes B mais, en se liant à BLYS, le bélimumab inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs, et diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines.

Les taux de BLYS sont élevés chez les patients souffrant de lupus systémique et d'autres maladies auto-immunes. Il existe un lien entre le taux plasmatique de BLYS et l'activité du lupus systémique. La contribution relative des taux de BLYS à la physiopathologie du lupus systémique n'est pas totalement élucidée.

### Effets pharmacodynamiques

Des modifications des biomarqueurs ont été observées au cours des essais cliniques avec Benlysta administré par voie intraveineuse. Chez les patients adultes atteints de LS présentant une hypergammaglobulinémie, une normalisation du taux d'IgG a été observée à la semaine 52 chez 49 % des patients sous Benlysta et chez 20 % de ceux sous placebo.

Parmi les patients atteints de LS présentant des anticorps anti-ADN natif, les taux en anticorps anti-ADN natif se sont négativés chez 16 % des patients sous Benlysta, contre seulement 7 % des patients sous placebo à la semaine 52.

Chez les patients atteints de LS présentant des taux de complément bas, une normalisation des taux de C3 et C4 a été observée à la semaine 52 chez respectivement 38 % et 44 % des patients sous Benlysta et chez 17 % et 18 % de ceux sous placebo.

Parmi les anticorps anti-phospholipides, seuls les anticorps anti-cardiolipine ont été mesurés. Pour les anticorps IgA anti-cardiolipine une réduction de 37 % ( $p=0,0003$ ) a été observée à la semaine 52, pour les anticorps IgG anti-cardiolipine une réduction de 26 % ( $p=0,0324$ ) a été observée à la semaine 52 et pour les anticorps IgM anti-cardiolipine une réduction de 25 % ( $p=NS ; 0,46$ ) a été observée.

Les modifications des taux de lymphocytes B (comprenant les lymphocytes B naïfs, B mémoires et activés, et les plasmocytes) et d'IgG apparaissant chez des patients atteints de LS traités par du bélimumab administré par voie intraveineuse ont été évaluées dans une étude d'extension non contrôlée à long terme. Après 7 ans et demi de traitement (incluant l'étude pivot de 72 semaines), une diminution substantielle et prolongée des différentes sous-populations de lymphocytes B a été observée, conduisant à une réduction médiane de 87 % des lymphocytes B naïfs, de 67 % des lymphocytes B mémoires, de 99 % des lymphocytes B activés, et une réduction médiane de 92 % des cellules plasmatiques après plus de 7 ans de traitement. Après environ 7 ans, une réduction médiane de 28 % des taux d'IgG a été observée, avec 1,6 % des sujets ayant présenté une diminution des taux d'IgG en-dessous de 400 mg/dL. Au cours de l'étude, l'incidence rapportée des effets indésirables est restée globalement stable ou a diminué.

Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique active, après un traitement par Benlysta (10 mg/kg par voie intraveineuse) ou par placebo, une augmentation des taux sériques d'IgG a été constatée, et était associée à une diminution de la protéinurie. De plus faibles augmentations des taux d'IgG sériques ont été observées dans le groupe Benlysta par rapport au groupe placebo, comme attendu du mécanisme d'action connu du bélimumab. A la semaine 104, le pourcentage médian d'augmentation des IgG par rapport à la valeur initiale était de 17 % pour le groupe Benlysta et de 37 % pour le groupe placebo. Les réductions des auto-anticorps, les augmentations du complément et les diminutions des lymphocytes B totaux et des sous-types de lymphocytes B circulants observées étaient cohérents avec les études dans le LS.

Dans une étude menée chez des patients pédiatriques atteints de LS (âgés de 6 à 17 ans), la réponse pharmacodynamique était comparable aux données chez l'adulte.

### Immunogénicité

La sensibilité du test pour les anticorps neutralisants et les auto-anticorps anti-bélimumab non spécifiques (Anti-Drug Antibody : ADA) est limitée par la présence du médicament dans les échantillons prélevés.

L'apparition d'anticorps neutralisants et d'anticorps non spécifiques anti-bélimumab dans la population étudiée n'est donc pas connue. Au cours des deux études de phase III chez les adultes dans le LS, des anticorps anti-bélimumab ont été détectés de façon persistante chez 4 patients sur 563 (0,7 %) appartenant au groupe recevant 10 mg/kg de bélimumab et 27 patients sur 559 (4,8 %) appartenant au groupe recevant 1 mg/kg de bélimumab.

Parmi les patients de ces études de phase III dans le LS ayant des taux persistants d'anticorps, 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) et 1/4 (25 %) des patients appartenant respectivement au groupe placebo, 1 mg/kg et 10 mg/kg, ont présenté des effets indésirables le jour de l'administration du bélimumab. Ces réactions liées à la perfusion n'ont pas été jugées graves et présentaient une gravité légère à modérée. Peu de patients ayant des ADA positifs ont développé des effets indésirables graves/sévères. La fréquence des réactions liées à la perfusion chez les patients ayant des ADA positifs persistants est comparable à celle des patients n'ayant pas d'ADA : 75/552 (14 %) des patients sous placebo, 78/523 (15 %) des patients recevant 1 mg/kg et 83/559 (15 %) des patients recevant 10 mg/kg.

Dans l'étude dans la glomérulonéphrite lupique où 224 patients ont reçu 10 mg/kg de Benlysta par voie intraveineuse, aucun anticorps anti-bélimumab n'a été détecté.

Dans une étude menée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints de LS (n=53), aucun patient n'a développé d'anticorps anti-bélimumab.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Perfusion intraveineuse chez les adultes*

L'efficacité de Benlysta administré par voie intraveineuse a été évaluée lors de 2 études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, menées chez 1 684 patients ayant un diagnostic de lupus systémique, en accord avec les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR). Les patients ayant une maladie lupique active, étaient définis au moment de la sélection par un score SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment ; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)  $\geq 6$  et des anticorps anti-nucléaires (AAN) positifs [titre AAN  $\geq 1:80$ ] et/ou des anticorps anti-ADN natif positifs [ $\geq 30$  unités/mL]). Les patients recevaient un traitement pour leur maladie lupique comportant (seuls ou en association) : corticoïdes, antipaludéens, AINS ou immunosuppresseurs. Le protocole de ces deux études était similaire sauf pour la durée de traitement : l'étude BLISS-76 étant sur une période de 76 semaines et l'étude BLISS-52 sur 52 semaines. Pour ces deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été déterminé au bout de 52 semaines.

Les patients atteints de glomérulonéphrite lupique sévère active et ceux qui présentaient des manifestations sévères et actives du système nerveux central liées au lupus ont été exclus.

BLISS-76 a été menée principalement en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Les patients étaient traités pour leur maladie lupique par des corticoïdes (76 % ;  $> 7,5$  mg/jour : 46 %), des immunosuppresseurs (56 %) et des antipaludéens (63 %).

BLISS-52 a été menée principalement en Amérique du Sud, en Europe de l'Est, en Asie et en Australie. Les patients étaient traités pour leur maladie lupique par des corticoïdes (96 % ;  $> 7,5$  mg/jour : 69 %), des immunosuppresseurs (42 %) et des antipaludéens (67 %).

Le jour de l'inclusion, 52 % des patients avaient un lupus systémique très actif (score SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ ), 59 % d'entre eux présentaient des atteintes cutanéomuqueuses, 60 % des atteintes musculo-articulaires, 16 % des troubles hématologiques, 11 % une atteinte rénale et 9 % des atteintes vasculaires (BILAG A ou B à l'inclusion).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite (SRI = SLE Responder Index) défini par une réponse à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, pour chacun des critères suivants :

- Réduction d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI, et
- Pas de nouvelle atteinte de système ou d'organe définie par un BILAG A (British Isles Lupus Assessment Group) ou 2 BILAG B, et
- Pas d'aggravation de l'état de santé global du patient selon le jugement du médecin (défini par une augmentation <0,30 point sur l'échelle visuelle analogique PGA [Physician's Global Assessment]).

Cet index (SRI) mesure la réduction de l'activité de la maladie lupique, sans atteinte d'un nouvel organe ou système ni aggravation de l'état de santé global du patient.

**Tableau 1. Taux de réponse à 52 semaines**

Réponse	BLISS-76		BLISS-52		Analyse groupée des études BLISS-76 et BLISS-52	
	Placebo <sup>1</sup> (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg <sup>1</sup> (n = 273)	Placebo <sup>1</sup> (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg <sup>1</sup> (n = 290)	Placebo <sup>1</sup> (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg <sup>1</sup> (n = 563)
Taux de réponse (SRI)	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Différence observée versus placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo		1,52 (1,07 ; 2,15)		1,83 (1,30 ; 2,59)		1,68 (1,32 ; 2,15)
<b>Composants du SRI</b>						
Pourcentage de patients avec une diminution ≥ 4 points du score SELENA-SLEDAI	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Pourcentage de patients sans nouvelle atteinte viscérale BILAG (1A ou 2B)	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Pourcentage de patients sans aggravation de l'état de santé global (PGA)	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

<sup>1</sup> Tous les patients avaient un traitement standard.

L'analyse groupée des deux études a montré que le pourcentage de patients recevant > 7,5 mg/jour de prednisone (ou équivalent) le jour de l'inclusion, et dont la dose moyenne de corticoïde a été diminuée d'au moins 25 % pour atteindre une dose de prednisone (ou équivalent) ≤ 7,5 mg/jour au cours des semaines 40 à 52, était de 17,9 % pour le groupe Benlysta et de 12,3 % pour le groupe sous placebo (p = 0,0451).

Les poussées lupiques ont été définies par l'index « modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index ». Dans l'analyse groupée, le délai moyen jusqu'à la première poussée a été retardé chez les patients recevant Benlysta, comparés à ceux recevant le placebo (110 contre 84 jours, Risque Relatif = 0,84, p = 0,012). Des poussées sévères ont été observées chez 15,6 % des patients du groupe Benlysta et chez 23,7 % des patients du groupe placebo après 52 semaines (différence de traitement observée = -8,1 %; Risque Relatif = 0,64, p = 0,0011).

Dans l'analyse groupée, Benlysta a montré comparativement au placebo, une amélioration de la fatigue mesurée sur l'échelle de fatigue (FACIT-F). La variation moyenne du score à la semaine 52 par rapport à l'inclusion est significativement plus importante dans le groupe recevant Benlysta comparativement au groupe sous placebo (4,70 versus 2,46, p = 0,0006).

Les analyses univariées et multivariées du critère principal au sein de sous-groupes prédéfinis ont montré que le bénéfice le plus important avait été observé chez les patients présentant une maladie fortement active, notamment les patients avec un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 ou les patients nécessitant des corticoïdes pour contrôler leur maladie ou ceux présentant des taux de complément bas.

Une analyse post-hoc a identifié des sous-populations de patients fortement répondeurs, tels que les patients présentant à l'inclusion, un taux de complément bas et des anticorps anti-ADN natifs positifs. Voir tableau 2 pour les résultats de cet exemple d'un groupe avec une activité de la maladie plus élevée. Parmi ces patients, 64,5 % avaient un score SELENA-SLEDAI ≥ 10 à l'inclusion.

**Tableau 2. Patients avec un taux de complément bas et présence d'anticorps anti-ADN natifs à l'inclusion**

Sous-population	Anticorps anti-ADN natifs ET taux de complément bas	
<b>Données groupées des études BLISS-76 et BLISS-52</b>	<b>Placebo (n = 287)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n = 305)</b>
Taux de réponse (SRI) à 52 semaines (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Différence observée versus placebo (%)		19,8
Taux de réponse SRI (excluant les variations du taux de complément et d'anticorps anti-ADN natifs) à 52 semaines (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Différence observée versus placebo (%)		17,3
Poussées sévères sur 52 semaines		
Patients présentant une poussée sévère (%)	29,6	19,0
Différence observée versus placebo (%)		10,6
Délai écoulé jusqu'à la poussée sévère [Risque Relatif (IC 95 %)]		0,61 (0,44 , 0,85) (p = 0,0038)
Réduction de prednisone de $\geq 25$ % par rapport à l'inclusion à $\leq 7,5$ mg/jour au cours des semaines 40 à 52 <sup>1</sup> (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p = 0,0964)
Différence observée versus placebo (%)		6,3
Amélioration de la fatigue (score FACIT) entre le jour de l'inclusion et la semaine 52 (moyenne)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Différence observée versus placebo (différence moyenne)		2,21
<b>Etude BLISS-76 uniquement</b>	<b>Placebo (n = 131)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n = 134)</b>
Taux de réponse (SRI) à 76 semaines (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Différence observée versus placebo (%)		12,1

<sup>1</sup> Parmi les patients prenant une dose de prednisone > 7,5 mg/jour à l'inclusion

L'efficacité et la tolérance de Benlysta en association avec un seul cycle de rituximab ont été étudiées dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 104 semaines incluant 292 patients (BLISS-BELIEVE). Le critère principal d'évaluation était la proportion de sujets ayant un contrôle de la maladie défini par un score SLEDAI-2K  $\leq 2$ , atteint sans immunosuppresseurs et avec des corticoïdes à une dose équivalente de prednisone  $\leq 5$  mg/jour à la semaine 52. Ceci a été atteint chez 19,4 % (n = 28/144) des patients traités par Benlysta en association au rituximab et chez 16,7 % (n = 12/72) des patients traités par Benlysta en association au placebo (odds ratio 1,27 ; IC à 95 % : 0,60, 2,71 ; p = 0,5342). Une fréquence plus élevée d'événements indésirables (91,7 % contre 87,5 %), d'événements indésirables graves (22,2 % contre 13,9 %) et d'infections graves (9,0 % contre 2,8 %) a été observée chez les patients traités par Benlysta en association avec le rituximab par rapport à Benlysta en association avec un placebo.

## Glomérulonéphrite lupique

Dans les études dans le LS par voie intraveineuse, décrites ci-dessus, les patients qui présentaient une glomérulonéphrite lupique active sévère ont été exclus ; cependant, 11 % des patients à l'inclusion présentaient une atteinte rénale (selon le critère d'évaluation du BILAG A ou B). L'étude suivante a été menée dans la glomérulonéphrite lupique active.

L'efficacité et la tolérance de Benlysta 200 mg administré par voie sous-cutanée aux patients atteints de glomérulonéphrite lupique active sont basées sur les données d'administration de Benlysta 10 mg/kg administré par voie intraveineuse, ainsi que sur la modélisation et la simulation pharmacocinétiques.

L'efficacité et la tolérance de Benlysta 10 mg/kg administré par voie intraveineuse pendant une heure aux jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours, ont été évaluées dans une étude de phase III (BEL114054) randomisée (1 :1), en double aveugle et contrôlée versus placebo, d'une durée de 104 semaines, chez 448 patients atteints de glomérulonéphrite lupique active. Les patients avaient un diagnostic clinique de LS selon les critères de classification ACR, une biopsie montrant une glomérulonéphrite lupique de classe III, IV et/ou V et avaient une maladie rénale active au moment de la sélection nécessitant un traitement standard. Les traitements standard incluaient des corticoïdes, 0 à 3 administrations par voie intraveineuse de méthylprednisolone (500 à 1000 mg par injection), suivie d'une administration par voie orale de prednisone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour avec une dose journalière totale  $\leq 60$  mg/jour et une diminution  $\leq 10$  mg/jour avant la semaine 24, avec :

- mycophénolate mofétil 1 à 3 g/jour par voie orale ou mycophénolate de sodium 720 à 2160 mg/jour pour l'induction et l'entretien,
- cyclophosphamide 500 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines en 6 perfusions pour l'induction, suivi par de l'azathioprine par voie orale à la dose cible de 2 mg/kg/jour pour l'entretien).

Cette étude a été menée en Asie, en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et en Europe. L'âge médian des patients était de 31 ans (avec des extrêmes allant de 18 à 77 ans) ; la majorité des patients (88 %) était de sexe féminin.

Le critère principal d'efficacité était la réponse rénale primaire d'efficacité (primary efficacy renal response, PERR) à la semaine 104, définie comme une réponse à la semaine 100 confirmée par une mesure répétée à la semaine 104 des paramètres suivants : rapport protéine /créatinine urinaire (uPCR)  $\leq 0,7$  et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une diminution du DFGe  $\leq 20$  % par rapport à la valeur précédant la poussée.

Les principaux critères secondaires incluaient :

- Réponse rénale complète (complete renal response, CRR) définie comme une réponse à la semaine 100 confirmée par une mesure répétée à la semaine 104 des paramètres suivants : uPCR  $< 0,5$  et DFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou une diminution du DFGe  $\leq 10$  % par rapport à la valeur précédant la poussée.
- PERR à la semaine 52.
- Délai avant un événement rénal ou le décès (événement rénal défini comme le premier événement parmi les suivants : insuffisance rénale terminale, doublement de la créatinine sérique, aggravation de la fonction rénale [définie comme une augmentation de la protéinurie et/ou une altération de la fonction rénale], ou administration d'un traitement non autorisé par rapport à la maladie rénale).

Pour les critères d'évaluation PERR et CRR, la corticothérapie devait être réduite à  $\leq 10$  mg/jour à partir de la semaine 24 pour être considéré comme répondeur. Pour ces critères, les patients arrêtant le traitement prématurément, recevant des médicaments non autorisés, ou abandonnant l'étude prématurément, ont été considérés comme non-répondeurs.

La proportion de patients ayant obtenu un PERR à la semaine 104 était significativement plus élevée chez les patients recevant Benlysta que chez ceux recevant un placebo. Les principaux critères secondaires ont également montré une amélioration significative avec Benlysta par rapport au placebo (Tableau 3).

**Tableau 3. Résultats de l'efficacité chez les patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique**

Critère d'efficacité	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/kg (n=223)	Différence observée vs. placebo	Odds ratio/risque relatif vs. placebo (95 % CI)	P-value
<b>PERR à la semaine 104<sup>1</sup></b> Répondeurs	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04 ; 2,32)	0,0311
<b>Composantes du PERR</b>					
Rapport Protéine /créatinine ≤ 0,7	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédant la poussée ≤ 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90 ; 1,94)	0,1599
Pas d'échec du traitement <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03 ; 2,63)	0,0364
<b>CRR à la semaine 104<sup>1</sup></b> Répondeurs	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11 ; 2,74)	0,0167
<b>Composantes du CRR</b>					
Rapport Protéine/ créatinine <0,5	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05 ; 2,38)	0,0268
DFGe ≥ 90 mL/min/1,73m <sup>2</sup> ou une diminution du DFGe par rapport à la valeur précédant la poussée ≤ 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90 ; 1,96)	0,1539
Pas d'échec du traitement <sup>3</sup>	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03 ; 2,63)	0,0364
<b>PERR à la semaine 52<sup>1</sup></b> Répondeurs	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06 ; 2,38)	0,0245
<b>Délai avant un événement rénal ou le décès<sup>1</sup></b> Pourcentage de patients présentant un événement <sup>2</sup>	28,3 %	15,7 %	-		
Délai avant l'événement [Risque relatif (IC 95 %)]			-	RR 0,51 (0,34 ; 0,77)	0,0014

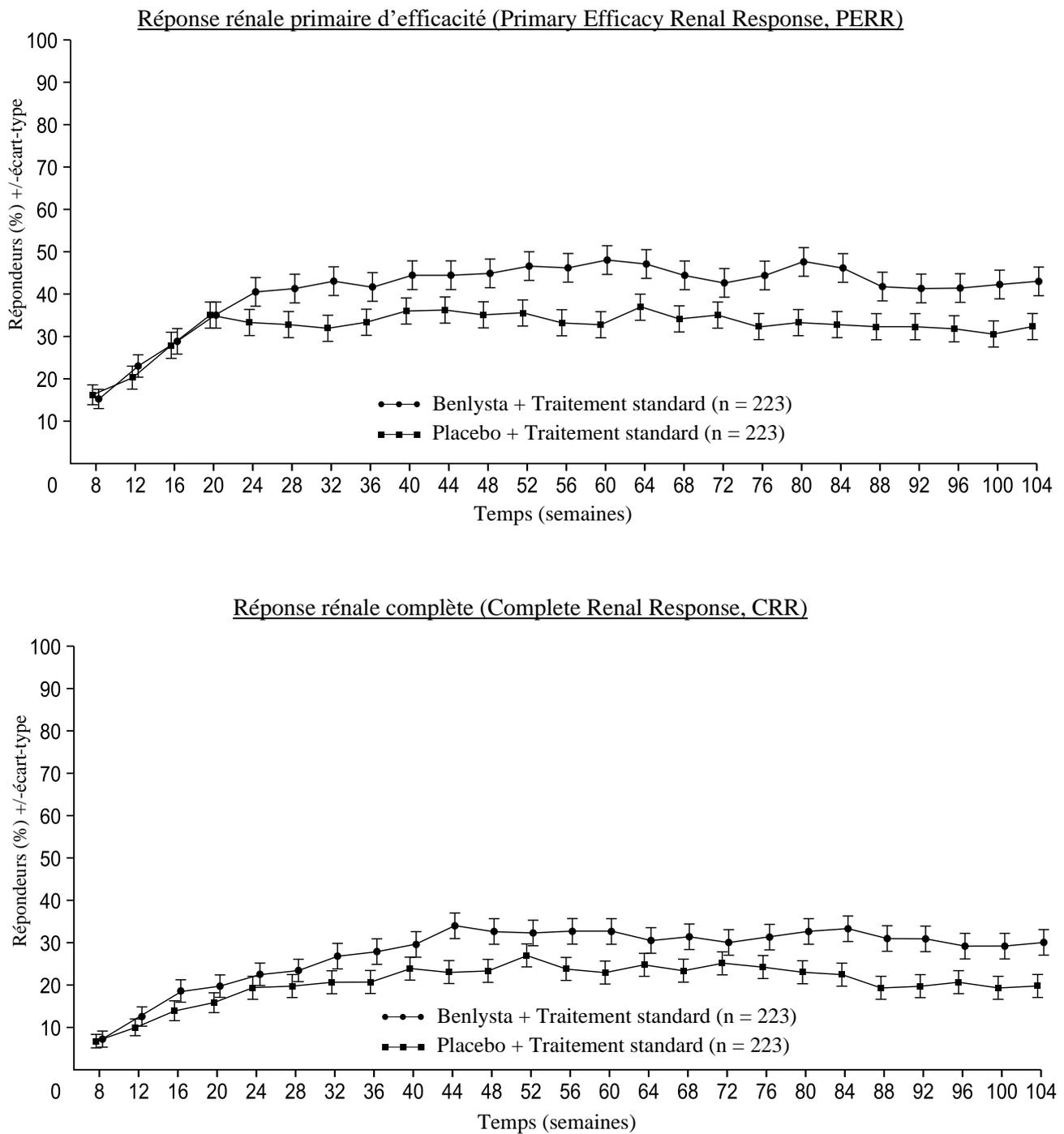
<sup>1</sup>PERR à la semaine 104 était le critère principal d'efficacité ; CRR à la semaine 104, PERR à la semaine 52 et le délai avant un événement rénal ou le décès ont été inclus dans la hiérarchie des tests prédéfinis.

<sup>2</sup>Si l'on exclut les décès de l'analyse (1 pour Benlysta ; 2 pour le placebo), le pourcentage de patients présentant un événement rénal était de 15,2 % pour Benlysta contre 27,4 % pour le placebo (RR = 0,51; IC 95 % : 0,34, 0,78).

<sup>3</sup>Echec au traitement : patients traités par des médicaments non autorisés selon le protocole.

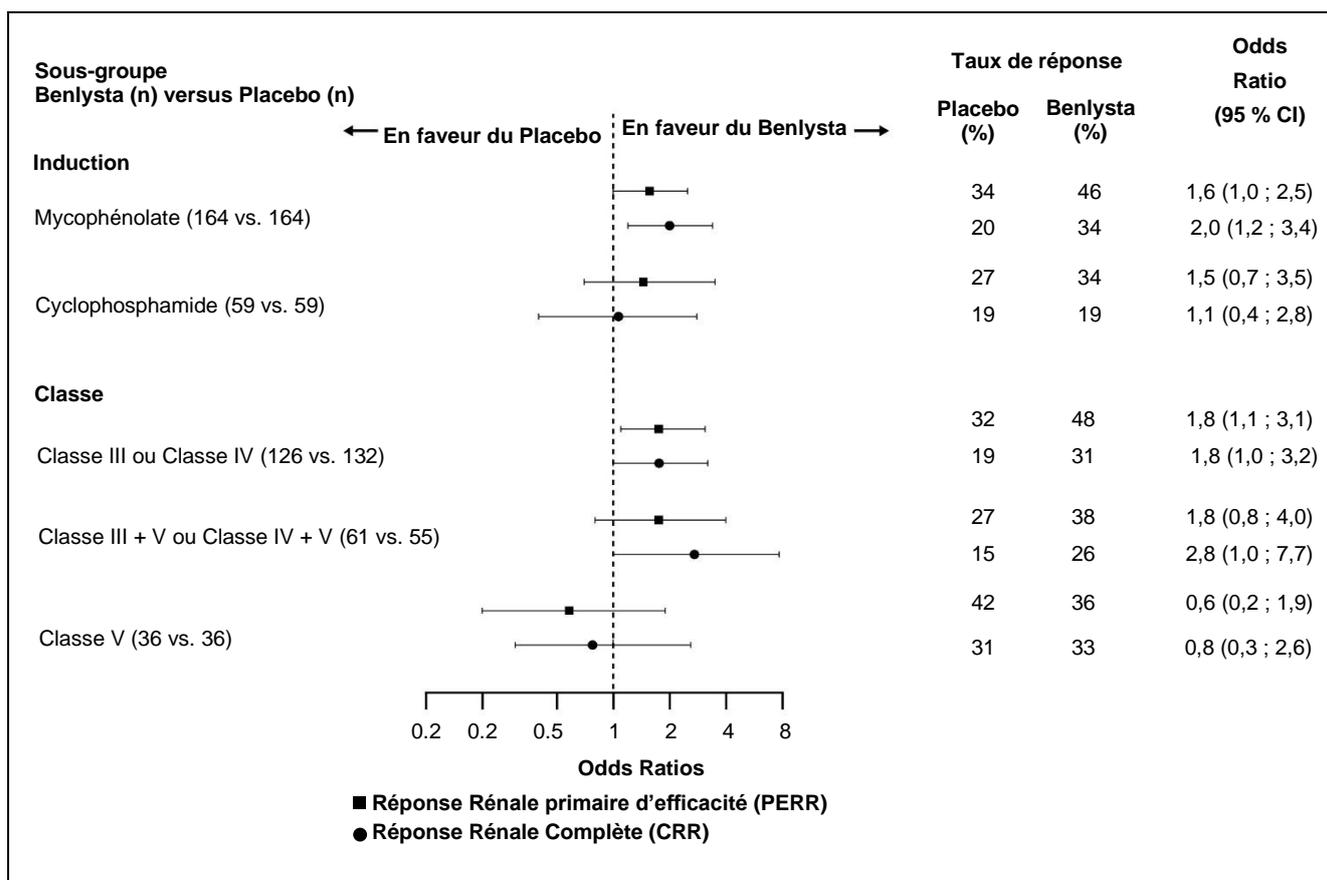
Un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta a atteint la PERR à partir de la semaine 24 par rapport au placebo, et cette différence de traitement s'est maintenue jusqu'à la semaine 104. À partir de la semaine 12, un pourcentage numériquement plus élevé de patients recevant Benlysta a obtenu une RCP par rapport au placebo et la différence numérique s'est maintenue jusqu'à la semaine 104 (Figure 1).

**Figure 1. Taux de réponse chez les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique par visite**



Dans les analyses descriptives des sous-groupes, les principaux critères d'efficacité (PERR, CRR) ont été examinés par régime d'induction (mycophénolate ou cyclophosphamide) et par classe de biopsie (classe III ou IV, classe III + V ou classe IV + V, ou classe V) (Figure 2).

**Figure 2. Odds Ratio du PERR et du CRR à la semaine 104 dans les sous-groupes**



### Age et race

#### *Age*

Aucune différence en termes d'efficacité ou de tolérance n'a été observée chez les patients dans le LS  $\geq 65$  ans ayant reçu Benlysta par voie intraveineuse ou sous-cutanée par rapport à la population globale dans les études contrôlées versus placebo ; cependant, le nombre de patients âgés de  $\geq 65$  ans (62 patients pour l'efficacité et 219 pour la tolérance) n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

#### *Patients de race noire*

Dans une étude de Phase III/IV de 52 semaines, randomisée (2 :1), en double aveugle, contrôlée versus placebo (EMBRACE), Benlysta a été administré par voie intraveineuse chez des patients de race noire atteints de LS. L'efficacité a été évaluée chez 448 patients. La proportion de patients de race noire répondeurs selon le critère SRI-S2K était plus importante chez les patients traités par Benlysta, mais la différence n'était pas statistiquement significative comparativement au groupe placebo. Toutefois, ces résultats sont en cohérence avec les résultats d'autres études, chez les patients de race noire ayant une activité de la maladie élevée (complément bas et présence d'anticorps anti-ADN natif à l'inclusion, n = 141), la réponse SKI-S2K était de 45,1 % chez les patients traités par Benlysta 10 mg/kg et de 24,0 % chez les patients sous placebo (odds ratio 3,00 ; IC à 95 % : 1,35 ; 6,68).

### Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Benlysta ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, d'une durée de 52 semaines (PLUTO) chez 93 patients pédiatriques ayant un diagnostic de lupus systémique, selon les critères de classification de l'ACR. Les patients ayant une maladie

lupique active, étaient définis au moment de la sélection par un score SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  et des auto-anticorps positifs tels que définis dans les études chez l'adulte. Les patients recevaient un traitement pour leur maladie lupique (traitement standard) et les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués à l'étude chez les enfants et aux études chez l'adulte. Les patients avec une glomérulonéphrite lupique sévère active, un lupus avec des atteintes neurologiques sévères actives, une immunodéficience primaire, une déficience en IgA ou des infections aiguës ou chroniques nécessitant un suivi, ont été exclus de l'étude. Cette étude était conduite aux Etats-Unis, en Amérique du Sud, en Europe et en Asie. L'âge médian des patients était de 15 ans (avec des extrêmes allant de 6 à 17 ans). Dans le groupe de patients âgés de 5 à 11 ans (n=13), le score SELENA-SLEDAI était compris entre 4 et 13, et dans le groupe de patients âgés entre 12 et 17 ans (n=79), le score SELENA-SLEDAI était compris entre 4 et 20. La plupart (94,6 %) des patients étaient des filles. L'étude n'était pas assez puissante pour pouvoir réaliser des comparaisons statistiques et toutes les données sont descriptives.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le SLE Responder Index (SRI) à la semaine 52 comme décrit dans les essais par voie intraveineuse chez l'adulte. Une proportion plus importante des patients pédiatriques obtenait une réponse SRI parmi les patients recevant Benlysta comparativement aux patients sous placebo. La réponse pour les composants individuels du critère principal était cohérente avec celle du SRI (Tableau 4).

**Tableau 4 – Taux de réponse des patients pédiatriques à 52 semaines**

<b>Réponse<sup>1</sup></b>	<b>Placebo (n = 40)</b>	<b>Benlysta 10 mg/kg (n = 53)</b>
Taux de réponse (SRI) – (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo		1,49 (0,64 ; 3,46)
<b>Composants du SRI – (%)</b>		
Pourcentage de patients avec une diminution $\geq 4$ points du score SELENA- SLEDAI – (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo		1,62 (0,69 ; 3,78)
Pourcentage de patients sans nouvelle atteinte viscérale BILAG (1A ou 2B) – (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo		1,96 (0,77 ; 4,97)
Pourcentage de patients sans aggravation de l'état de santé global (PGA) – (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (IC de 95 %) versus placebo		1,70 (0,66 ; 4,39)

<sup>1</sup> Les analyses ont exclu tout sujet auquel il manquait une évaluation à baseline pour l'un des critères du SRI (1 pour le placebo).

Parmi les patients ayant présenté une poussée sévère, le jour médian de la première poussée sévère dans l'étude était le Jour 150 dans le groupe sous Benlysta et le Jour 113 dans le groupe sous placebo. Les poussées sévères ont été observées chez 17,0 % des patients du groupe Benlysta, contre 35,0 % des patients du groupe placebo au cours des 52 semaines d'observation (différence de traitement observée = 18,0 % ; risque relatif = 0,36, IC de 95 % : 0,15 ; 0,86). Ces résultats étaient cohérents avec ceux observés dans les essais cliniques par voie intraveineuse chez l'adulte.

En utilisant le critère d'évaluation de la réponse lupique juvénile du Paediatric Rheumatology International Trials Organisation / American College of Rheumatology (PRINTO/ACR), une proportion plus importante de patients pédiatriques traités par Benlysta ont démontré une amélioration par rapport aux patients pédiatriques sous placebo (Tableau 5).

**Tableau 5 –Taux de réponse au critère PRINTO / ACR à 52 semaines**

	Proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 50 % de 2 des 5 critères* et une aggravation de plus de 30 % d'un critère maximum		Proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 30 % de 3 des 5 critères* et une aggravation de plus de 30 % d'un critère maximum	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Réponse, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Différences observées versus placebo		25,38		25,33
Odds ratio (IC de 95 %) versus Placebo		2,74 (1,15 ; 6,54)		2,92 (1,19 ; 7,17)

\*Les 5 critères PRINTO/ACR correspondaient au changement en pourcentage à 52 semaines : Evaluation globale des parents (Parent's Global Assessment = Parent GA), PGA, score SELENA-SLEDAI, protéinurie des 24 heures et Echelle qualité de vie pédiatrique-domaine d'activité physique (PedsQL GC).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la voie intraveineuse mentionnés ci-dessous sont calculés à partir des paramètres de populations estimés chez 563 patients ayant reçu 10 mg/kg de Benlysta dans les deux études de phase III.

### Absorption

Benlysta est administré par perfusion intraveineuse. Les concentrations sériques maximales de bélimumab ont généralement été observées à la fin, ou juste après, la perfusion. La concentration sérique maximale était de 313 microgramme/mL (intervalle : 173-573 microgramme/mL), basée sur la simulation du profil des concentrations en fonction du temps, en utilisant les valeurs typiques des paramètres du modèle de pharmacocinétique de population.

### Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre (V<sub>ss</sub>) du bélimumab dans les tissus est d'environ 5 litres.

### Biotransformation

Le bélimumab est une protéine dont le métabolisme escompté se fait par dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques largement distribués. Aucune étude classique sur la biotransformation n'a été menée.

### Elimination

Les concentrations sériques de bélimumab diminuent de manière bi-exponentielle, avec une demi-vie de distribution de 1,75 jour et une demi-vie terminale de 19,4 jours. La clairance systémique est de 215 mL/jour (intervalle : 69-622 mL/jour).

### Etude sur la glomérulonéphrite lupique

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 224 patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique qui ont reçu Benlysta à la posologie de 10 mg/kg par voie intraveineuse (jours 0, 14, 28, puis tous les 28 jours jusqu'à la semaine 104). Chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique, en raison de l'activité de la maladie rénale, la clairance du bélimumab était initialement plus élevée

que celle observée dans les études dans le LS ; cependant, après 24 semaines de traitement et pendant le reste de l'étude, la clairance du bélimumab et l'exposition étaient similaires à celles observées chez patients adultes atteints de LS qui ont reçu 10 mg/kg de bélimumab administré par voie intraveineuse.

### Populations particulières

*Population pédiatrique* : les paramètres pharmacocinétiques sont basés sur des estimations de paramètres individuels issues d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur 53 patients dans une étude chez des patients pédiatriques atteints de LS. Après l'administration par voie intraveineuse de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28, puis toutes les 4 semaines, les expositions au bélimumab étaient similaires entre les patients lupiques adultes et pédiatriques. La moyenne géométrique de la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre, la C<sub>min</sub> et les valeurs de l'ASC étaient de 305 µg/mL, 42 µg/mL et 2569 jour x µg/mL dans le groupe des patients âgés de 5 à 11 ans, et de 317 µg/mL, 52 µg/mL et 3126 jour x µg/mL dans le groupe des patients âgés de 12 à 17 ans.

*Sujets âgés* : Benlysta a été étudié chez un nombre restreint de patients âgés. Sur l'ensemble de la population étudiée atteinte de lupus systémique et traitée par voie intraveineuse, l'âge n'a pas eu d'incidence sur l'exposition au bélimumab, dans l'analyse pharmacocinétique de la population. Toutefois, au regard du nombre limité de patients ≥65 ans, l'incidence de l'âge ne peut être exclue définitivement.

*Insuffisance rénale* : aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du bélimumab. Au cours du développement clinique, Benlysta a été étudié chez les patients souffrant d'un lupus systémique et insuffisants rénaux (261 patients ayant une insuffisance rénale modérée, avec une clairance de la créatinine ≥ 30 et < 60 mL/min. ; 14 patients ayant une insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine ≥ 15 et < 30 mL/min.). La diminution de la clairance systémique estimée selon le modèle de pharmacocinétique de population pour les patients dans la partie moyenne des catégories d'insuffisance rénale comparée aux patients avec une clairance moyenne de la créatinine (79,9 mL/min.) était de 1,4 % en cas d'insuffisance rénale légère (75 mL/min.), 11,7 % en cas d'insuffisance rénale modérée (45 mL/min.) et 24,0 % en cas d'insuffisance rénale sévère (22,5 mL/min.). Bien que la protéinurie (≥ 2 g/jour) augmente la clairance du bélimumab et que la diminution de la clairance de la créatinine diminue la clairance du bélimumab, ces effets sont compris dans l'intervalle attendu de la variabilité. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients insuffisants rénaux.

*Insuffisance hépatique* : aucune étude spécifique n'a été menée afin d'observer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bélimumab. Les enzymes protéiques largement distribuées catabolisent les molécules IgG1 telles que le bélimumab. Ces enzymes ne sont pas limitées aux tissus hépatiques et les variations de la fonction hépatique sont peu susceptibles d'affecter l'élimination du bélimumab.

### Poids / Indice de Masse corporelle (IMC)

Le dosage du bélimumab adapté au poids permet de réduire l'exposition chez les patients présentant une insuffisance pondérale (IMC < 18,5) et d'accroître celle des patients en surpoids (IMC ≥ 30). Les variations de l'exposition en fonction de l'IMC n'ont pas induit de changement dans l'efficacité. L'exposition accrue chez les patients en surpoids recevant 10 mg/kg de bélimumab n'a pas entraîné d'augmentation globale des fréquences d'effets indésirables ou des effets indésirables graves, comparés aux patients en surpoids recevant un placebo. Cependant, une fréquence élevée de nausées, vomissements et diarrhées a été observée chez les patients en surpoids. Aucun des troubles digestifs dont ont souffert les patients en surpoids n'a été grave. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients en insuffisance pondérale ou en surpoids.

### Passage de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée

#### *LS*

Les patients souffrant d'un lupus systémique passant d'un traitement de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines à un traitement de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine en utilisant un

intervalle de passage d'une forme à une autre de 1 à 4 semaines avaient lors de leur première injection par voie sous-cutanée, des concentrations sériques pré-dose de bélimumab proches de leur future concentration à l'état d'équilibre par administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.2). En se basant sur des simulations réalisées avec des paramètres pharmacocinétiques en population, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre du bélimumab administré à une dose de 200 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine ont été similaires aux concentrations de bélimumab administré à une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines.

#### *Glomérulonéphrite lupique*

Une à deux semaines après avoir reçu les deux premières doses intraveineuses, les patients atteints de glomérulonéphrite lupique qui passent d'un traitement par 10 mg/kg par voie intraveineuse à un traitement par 200 mg par voie sous-cutanée chaque semaine devraient avoir des concentrations sériques moyennes de bélimumab similaires à celles des patients recevant 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, selon les simulations pharmacocinétiques de la population (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

L'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée chez les singes a permis d'obtenir la diminution attendue du nombre de lymphocytes B périphériques et du tissu lymphoïde sans incidence toxicologique associée.

Des études sur la reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus femelles gestantes qui ont reçu du bélimumab à la dose de 150 mg/kg par voie intraveineuse (environ 9 fois l'exposition clinique maximale prévue pour l'Homme), toutes les 2 semaines pendant 21 semaines. Le traitement par bélimumab n'a été associé à aucun effet délétère direct ou indirect sur la toxicité maternelle, la toxicité pour le développement ou la tératogénicité.

Les résultats liés à ce traitement sont limités à la diminution réversible attendue des lymphocytes B chez les mères et les bébés, ainsi qu'à la diminution réversible du taux d'IgM chez les bébés singes. Le nombre de lymphocytes B est rétabli après l'arrêt du traitement par bélimumab 1 an environ post-partum chez les femelles singes adultes et chez les bébés singes après 3 mois environ de vie. Les taux d'IgM chez les bébés singes exposés au bélimumab *in utero* sont restaurés après 6 mois.

Des études de toxicologie à doses répétées de bélimumab menées pendant 6 mois à doses inférieures ou égales à 50 mg/kg ont permis d'évaluer les effets sur la fertilité des singes mâles et femelles. Aucune modification liée au traitement n'a été observée sur les organes reproducteurs mâles et femelles sexuellement matures. Une évaluation informelle du cycle menstruel des femelles n'a mis en évidence aucune modification liée au bélimumab.

Le bélimumab étant un anticorps monoclonal, aucune étude sur sa génotoxicité n'a été menée. De même, aucune étude sur sa carcinogénicité ou sur les effets sur la fertilité (des hommes ou des femmes) n'a été réalisée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique monohydraté (E330)

Citrate de sodium (E331)

Saccharose

Polysorbate 80

## 6.2 Incompatibilités

Benlysta n'est pas compatible avec le glucose à 5 %.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

## 6.3 Durée de conservation

### Flacons non ouverts

5 ans.

### Solution reconstituée

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, la solution reconstituée, si non utilisée immédiatement, doit être conservée à l'abri de la lumière et au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

### Solution reconstituée et diluée pour la perfusion

La solution de Benlysta diluée dans une solution injectable (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate) peut être conservée entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Le temps total entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, consulter la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacons en verre (5 mL) de type 1, fermés par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé, et par un opercule amovible en aluminium contenant 120 mg de poudre.

Boîte : 1 flacon

### Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Flacons en verre (20 mL) de type 1, fermés par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé, et par un opercule amovible en aluminium contenant 400 mg de poudre.

Boîte : 1 flacon

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Préparation de la solution pour perfusion à 120 mg

#### *Reconstitution*

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie.

Laisser le flacon pendant 10 à 15 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Lors des étapes de reconstitution et de dilution, il est recommandé d'utiliser une aiguille de 21-25 G pour percer le bouchon du flacon.

Le flacon à usage unique de 120 mg de bélimumab est reconstitué avec 1,5 mL d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/mL.

Le jet de l'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi du flacon pour limiter la formation de mousse. Remuer doucement le flacon pendant 60 secondes. Amener le flacon à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant la reconstitution, remuer doucement pendant 60 secondes toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Ne pas secouer. La reconstitution dure normalement 10 à 15 minutes après l'injection d'eau PPI. Elle peut cependant nécessiter jusqu'à 30 minutes.

Protéger la solution reconstituée de la lumière.

Si un dispositif mécanique de reconstitution est utilisé pour reconstituer Benlysta, sa vitesse de rotation doit être inférieure à 500 rpm et le temps de rotation ne doit pas durer plus de 30 minutes.

Une fois la reconstitution terminée, la solution doit être opalescente et incolore à jaune pâle, sans particules. De petites bulles d'air sont toutefois attendues et sont considérées comme acceptables.

Après la reconstitution, un volume de 1,5 mL (correspondant à 120 mg de bélimumab) peut être prélevé de chaque flacon.

#### *Dilution*

Le médicament reconstitué est dilué dans 250 mL de solution injectable : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate. Pour les patients dont le poids est inférieur ou égal à 40 kg, des poches de perfusion de 100 mL de ces diluants peuvent être envisagées à condition que la concentration en bélimumab dans la poche de perfusion ne dépasse pas 4 mg/mL.

Les solutions pour voie intraveineuse contenant du glucose à 5 % sont incompatibles avec Benlysta et ne doivent pas être utilisées.

Dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 mL (100 mL) de solution injectable (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate), prélever et jeter un volume égal au volume de la solution reconstituée de Benlysta nécessaire pour la dose du patient. Ajouter ensuite le volume requis de la solution reconstituée de Benlysta dans la poche ou le flacon de perfusion. Retourner doucement la poche ou le flacon pour mélanger la solution. Toute solution non utilisée dans les flacons doit être jetée.

Inspecter visuellement la solution de Benlysta pour mettre en évidence la présence de particule ou un changement de coloration avant l'administration. Jeter la solution si des particules ou une décoloration sont observées.

Le temps écoulé entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

#### Préparation de la solution pour perfusion à 400 mg

##### *Reconstitution*

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie.

Laisser le flacon pendant 10 à 15 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Lors des étapes de reconstitution et de dilution, il est recommandé d'utiliser une aiguille de 21-25 G pour percer le bouchon du flacon.

Le flacon à usage unique de 400 mg de bélimumab est reconstitué avec 4,8 mL d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/mL.

Le jet de l'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi du flacon pour limiter la formation de mousse. Remuer doucement le flacon pendant 60 secondes. Maintenir le flacon à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant la reconstitution, remuer doucement pendant 60 secondes toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Ne pas secouer. La reconstitution dure normalement 10 à 15 minutes après l'injection d'eau PPI. Elle peut cependant nécessiter jusqu'à 30 minutes.

Protéger la solution reconstituée de la lumière.

Si un dispositif mécanique de reconstitution est utilisé pour reconstituer Benlysta, sa vitesse de rotation doit être inférieure à 500 rpm et le temps de rotation ne doit pas durer plus de 30 minutes.

Une fois la reconstitution terminée, la solution doit être opalescente et incolore à jaune pâle, sans particules. De petites bulles d'air sont toutefois attendues et sont considérées comme acceptables.

Après la reconstitution, un volume de 5 mL (correspondant à 400 mg de bélimumab) peut être prélevé de chaque flacon.

#### *Dilution*

Le médicament reconstitué est dilué dans 250 mL de solution injectable : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate.

Les solutions pour voie intraveineuse contenant du glucose à 5 % sont incompatibles avec Benlysta et ne doivent pas être utilisées.

Dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 mL de solution injectable (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate), prélever et jeter un volume égal au volume de la solution reconstituée de Benlysta nécessaire pour la dose du patient. Ajouter ensuite le volume requis de la solution reconstituée de Benlysta dans la poche ou le flacon de perfusion. Retourner doucement la poche ou le flacon pour mélanger la solution. Toute solution non utilisée dans les flacons doit être jetée.

Inspecter visuellement la solution de Benlysta pour mettre en évidence la présence de particule ou un changement de coloration avant l'administration. Jeter la solution si des particules ou une décoloration sont observées.

Le temps écoulé entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

#### Mode d'administration

Benlysta est administré par perfusion pendant 1 heure.

Benlysta ne doit pas être administré conjointement à d'autres produits par la même voie intraveineuse. Aucune étude sur la compatibilité physique ou biochimique n'a été menée afin d'évaluer la co-administration de Benlysta avec d'autres produits.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Benlysta et les poches en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

#### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 13 Juillet 2011  
Date de dernier renouvellement : 18 Février 2016

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Ou

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Corée du Sud

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments.
  - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Echéance</b>
Le titulaire de l'AMM devra également fournir le rapport des données d'une étude contrôlée de suivi de la tolérance sur le long terme dans laquelle les patients sont suivis pendant un minimum de 5 ans, selon un protocole approuvé par le CHMP. Ce registre permettra d'évaluer l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et des événements indésirables d'intérêt particulier chez les patients atteints de lupus systémique. Ces événements indésirables d'intérêt particulier incluent les infections graves (y compris les infections opportunistes et les LEMP), certains événements psychiatriques graves, et les tumeurs malignes (y compris cancer de la peau non-mélanome).	28 février 2026

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR  
ÉTUI – STYLO(S) PRÉREMPLI(S)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benlysta 200 mg solution injectable en stylo prérempli

bélimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 200 mg de bélimumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : chlorhydrate d'arginine, histidine, monochlorhydrate d'histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli.

1 stylo prérempli

4 stylos préremplis

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/700/003 1 stylo prérempli

EU/1/11/700/004 4 stylos préremplis

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

stylo benlysta

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC

SN

NN

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTUI EXTÉRIEUR - Conditionnement multiple contenant 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4 stylos préremplis) - avec la Blue Box**

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Benlysta 200 mg solution injectable en stylo prérempli

bélimumab

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE (S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 200 mg de bélimumab.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorhydrate d'arginine, histidine, monochlorhydrate d'histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli.

Conditionnement multiple : 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4 stylos préremplis).

Ne peut être vendu séparément.

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/700/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

stylo benlysta

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE**

**ÉTUI – STYLO PRÉREMPLI - Conditionnement multiple contenant 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4 stylos préremplis) - sans la Blue Box**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benlysta 200 mg solution injectable en stylo prérempli

bélimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE (S) ACTIVE(S)**

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 200 mg de bélimumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : chlorhydrate d'arginine, histidine, monochlorhydrate d'histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli.

4 stylos préremplis. Composant d'un conditionnement multiple.  
Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
A usage unique seulement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

stylo benlysta

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Benlysta 200 mg injectable

bélimumab

SC

Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI – SERINGUE(S) PRÉREMPLIE(S)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benlysta 200 mg solution injectable en seringue préremplie

bélimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 200 mg de bélimumab.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : chlorhydrate d'arginine, histidine, monochlorhydrate d'histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

4 seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

A usage unique seulement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

APPUYER ICI POUR OUVRIR

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/700/006 1 seringue préremplie

EU/1/11/700/007 4 seringues préremplies

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

seringue benlysta

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Benlysta 200 mg

bélimumab

SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI - FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

bélimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 120 mg de bélimumab (80 mg/mL après reconstitution)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Acide citrique monohydraté (E330), citrate de sodium (E331), saccharose, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour une utilisation intraveineuse en perfusion, après reconstitution et dilution.

Lire la notice avant utilisation.

Perfusion intraveineuse.

A usage unique seulement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur,

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/700/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE - FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Benlysta 120 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

bélimumab

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

120 mg

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI - FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

bélimumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 400 mg de bélimumab (80 mg/mL après reconstitution)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Acide citrique monohydraté (E330), citrate de sodium (E331), saccharose, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour une utilisation intraveineuse en perfusion, après reconstitution et dilution.

Lire la notice avant utilisation.

Perfusion intraveineuse.

A usage unique seulement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/700/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE - FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Benlysta 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

bélimumab

IV

**2. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

400 mg

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

Benlysta 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

bélimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Benlysta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Benlysta
3. Comment utiliser Benlysta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Benlysta
6. Contenu de l'emballage et autres informations  
Instructions d'utilisation du stylo prérempli étape-par-étape

### 1. Qu'est-ce que Benlysta et dans quels cas est-il utilisé

**Benlysta administré par injection par voie sous-cutanée est un médicament utilisé** chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) **pour traiter le lupus** (lupus systémique) encore très actif malgré un traitement standard. Benlysta est également utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active (inflammation rénale en rapport avec le lupus).

Le lupus est une maladie au cours de laquelle le système immunitaire (le système qui combat les infections) attaque vos propres cellules et vos tissus, provoquant une inflammation et des dommages à vos organes. Il peut toucher presque n'importe quel organe du corps et on pense qu'un type de globules blancs, appelés les *lymphocytes B*, y participe.

Benlysta contient du **bélimumab** (*un anticorps monoclonal*). Il diminue le nombre de lymphocytes B dans le sang en bloquant l'action de BLYS, une protéine qui aide les lymphocytes B à vivre plus longtemps et qui est présente à des taux élevés chez les personnes présentant un lupus.

Benlysta vous sera administré conjointement au traitement habituel de votre lupus.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Benlysta

#### N'utilisez pas Benlysta

- si vous êtes **allergique** au bélimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*listés en rubrique 6*).

→ **Vérifiez avec votre médecin** si cela s'applique pour vous.

### **Avertissement et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Benlysta :

- si vous avez une **infection** lors du traitement ou depuis longtemps ou si vous avez souvent des infections. Votre médecin décidera si Benlysta peut vous être administré
- si vous prévoyez de vous faire **vacciner** ou si vous avez été vacciné dans les 30 jours précédents. Certains vaccins ne doivent pas être administrés avant ou pendant un traitement par Benlysta
- si votre lupus touche votre **système nerveux**
- si vous êtes **positif au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)**, ou que vos taux d'**immunoglobulines** sont **bas**
- si vous êtes infecté ou avez été infecté par le virus de l'**hépatite B ou C**
- si vous avez eu une **greffe d'organe**, de **moelle osseuse** ou de **cellules souches**
- si vous avez eu un **cancer**.
- si vous avez déjà développé une **éruption cutanée sévère** ou un **décollement de la peau**, des **cloques** et/ou des **plaies dans la bouche** après avoir utilisé Benlysta.

→ **Parlez avec votre médecin** si vous êtes dans l'un de ces cas.

### **Dépression et suicide**

Des cas de dépression, de pensées suicidaires, et de tentatives de suicide y compris des suicides ont été rapportés pendant le traitement par Benlysta. Informez votre médecin si vous avez de tels antécédents. Si vous ressentez de nouveaux symptômes ou si vous sentez que vos symptômes s'aggravent :

→ **Contactez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital.**

Si vous vous sentez déprimé, ressentez l'envie de vous faire du mal ou de vous suicider, vous pouvez trouver utile de l'expliquer à un membre de votre famille ou à un ami proche et leur demander de lire cette notice. Vous pouvez leur demander de vous dire s'ils sont inquiets au sujet de vos changements d'humeur ou de comportement.

### **Réactions cutanées graves**

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés en association avec Benlysta.

→ **Arrêtez de prendre Benlysta et demandez immédiatement un avis médical si vous remarquez l'un des symptômes décrits dans la rubrique 4.**

### **Soyez vigilant en cas de symptômes importants**

Des personnes prenant des médicaments qui affectent leur système immunitaire peuvent être plus à risque de développer des infections, dont une infection rare mais grave du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

→ **Lisez les informations de la section « Augmentation du risque d'infection du cerveau » de la rubrique 4 de cette notice.**

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, vous et votre soignant devez enregistrer le numéro de lot de Benlysta. Il est recommandé que vous preniez note de cette information au cas où l'on vous la demanderait ultérieurement.

### **Enfants et adolescents**

Ne pas utiliser Benlysta administré par injection par voie sous-cutanée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Benlysta**

**Informez votre médecin**, si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris tout médicament affectant votre taux de lymphocytes B (médicament utilisé pour traiter le cancer ou des maladies inflammatoires).

La prise de ces médicaments en association avec Benlysta peut rendre votre système immunitaire moins efficace et donc augmenter votre risque de développer une infection grave.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Contraception chez les femmes en âge d'avoir des enfants**

- **Utilisez une contraception efficace** lorsque vous êtes traitée par Benlysta et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

### **Grossesse**

**Benlysta n'est généralement pas recommandé si vous êtes enceinte.**

- **Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte**, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin décidera si vous pouvez utiliser Benlysta.
- **Si vous tombez enceinte** pendant le traitement par Benlysta, informez-en votre médecin.

### **Allaitement**

**Informez votre médecin si vous allaitez.** Il est probable que Benlysta passe dans le lait maternel. Votre médecin verra avec vous si vous devez cesser le traitement par Benlysta pendant que vous allaitez ou si vous devez cesser l'allaitement si vous êtes traitée par Benlysta.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Benlysta peut causer des effets indésirables qui peuvent diminuer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

### **Information importante sur la composition de Benlysta**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Benlysta**

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a dit. En cas de doute, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien.

L'injection de Benlysta doit être faite sous la peau, et doit avoir lieu chaque semaine le même jour.

### **Quelle quantité utiliser**

#### **Adulte (18 ans et plus)**

*Lupus systémique (LS)*

**La dose recommandée est** de 200 mg (le contenu entier d'un stylo prérempli) une fois par semaine.

*Glomérulonéphrite lupique*

**La dose recommandée peut varier.** Votre médecin vous prescrira la dose appropriée, c'est-à-dire :

- une dose de 200 mg (contenu complet d'un stylo) une fois par semaine.

ou

- une dose de 400 mg (contenu complet de deux stylos en un jour) une fois par semaine pendant 4 semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 200 mg (contenu complet d'un stylo) une fois par semaine.

### **Si vous souhaitez changer le jour de traitement dans la semaine**

Prenez une dose le nouveau jour choisi (même si le délai entre la précédente et la nouvelle injection est de moins d'une semaine). Puis continuez à prendre votre traitement en suivant le nouveau calendrier hebdomadaire établi à partir du nouveau jour choisi.

### **Injection de Benlysta**

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera à vous ou à votre soignant comment injecter Benlysta. La première injection de Benlysta en stylo prérempli sera réalisée sous la surveillance de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Après avoir suivi la formation sur l'utilisation du stylo prérempli, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra décider si vous êtes en mesure de vous injecter vous-même le traitement ou si votre soignant sera en mesure de vous l'administrer. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous informera aussi sur les signes et symptômes à connaître lors de l'utilisation de Benlysta car une réaction allergique grave peut survenir (voir la section « Réactions allergiques » à la rubrique 4).

L'injection de Benlysta doit être faite sous la peau (sous-cutanée) de votre ventre (abdomen) ou de votre partie haute de la jambe (cuisse).

L'injection sous-cutanée de Benlysta ne doit pas avoir lieu dans une veine (*voie intraveineuse*).

Les instructions d'utilisation du stylo prérempli sont fournies à la fin de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus de Benlysta que vous n'auriez dû**

Si cela arrive, contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère, qui surveillera l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables et les traitera si nécessaire. Si possible, montrez-leur la boîte ou cette notice.

### **Si vous oubliez d'utiliser Benlysta**

Injectez la dose oubliée dès que possible puis continuez votre traitement selon le calendrier hebdomadaire habituel. Vous pouvez aussi commencer un nouveau calendrier hebdomadaire à partir du jour où la dose oubliée a été injectée.

Si vous remarquez au moment de l'injection de la « dose suivante » que vous avez oublié votre injection de la « dose précédente », à ce moment-là injectez la « dose suivante » comme prévue.

### **Arrêt du traitement par Benlysta**

Votre médecin décidera si vous devez arrêter le traitement par Benlysta.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre Benlysta et demandez immédiatement un avis médical** si vous remarquez l'un des symptômes d'une réaction cutanée sévère :

- plaques rougeâtres sur le tronc, de forme circulaire, avec souvent des cloques au centre, un décollement de la peau, des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux. Ces éruptions cutanées sévères peuvent être précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). Ces effets indésirables ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

### **Réactions allergiques – demandez une aide médicale immédiatement**

Benlysta peut provoquer une réaction à l'injection ou une réaction allergique (*hypersensibilité*). Ces réactions sont des effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Elles peuvent parfois être sévères (peu fréquent, affectant jusqu'à 1 personne sur 100) et mettre la vie en danger. Ces réactions sévères sont plus susceptibles de se produire le jour même de votre première ou de votre deuxième administration de Benlysta, mais peuvent aussi être retardées et survenir quelques jours après l'administration.

**Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ou rendez vous au service des Urgences de l'hôpital le plus proche, si vous présentez l'un des symptômes suivants d'une réaction allergique ou d'une réaction liée à l'injection :**

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue
- respiration sifflante, difficulté à respirer ou essoufflement
- éruption cutanée
- lésions cutanées surélevées avec démangeaisons ou urticaire.

Rarement, des réactions allergiques retardées moins graves à Benlysta peuvent aussi se manifester, généralement 5 à 10 jours après l'injection. Ces réactions incluent des symptômes tels que : éruption cutanée, nausées, fatigue, douleurs au niveau des muscles, maux de tête ou gonflement du visage.

**Si vous présentez ces symptômes** et notamment si vous avez au moins deux de ces symptômes en même temps :

→ **Parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### **Infections**

Benlysta peut vous rendre plus sensible aux infections et notamment aux infections urinaires et aux infections des voies respiratoires. Ces infections sont très fréquentes et peuvent affecter plus de 1 personne sur 10. Certaines infections peuvent être sévères et causer, peu fréquemment, un décès.

**Si vous avez l'un des symptômes suivants d'une infection :**

- fièvre et/ou frissons
- toux, difficultés à respirer
- diarrhées, vomissement
- sensation de brûlure lorsque vous urinez ; envies fréquentes d'uriner
- peau ou plaies chaudes, rouges ou douloureuses sur votre corps.

→ **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### **Dépression et suicide**

Des cas de dépression, de pensées suicidaires et de tentatives de suicide ont été rapportés au cours du traitement par Benlysta. La dépression peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10, les pensées suicidaires et les tentatives de suicide peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100. Si vous vous sentez déprimé, ressentez l'envie de vous faire du mal ou avez des idées sombres, ou si vous déprimez et remarquez que vous vous sentez moins bien ou que vous développez de nouveaux symptômes :

→ **Contactez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital.**

### **Augmentation du risque d'infection du cerveau**

Les médicaments qui diminuent votre système immunitaire, comme Benlysta, peuvent vous mettre plus à risque d'avoir une infection du cerveau appelée « *leucoencéphalopathie multifocale progressive* » (LEMP). Cette infection est rare mais grave et peut menacer le pronostic vital.

**Les symptômes** de la LEMP incluent :

- perte de mémoire
- trouble de la pensée
- difficulté à parler ou à marcher

- perte de vision.  
→ **Informez immédiatement votre médecin** si vous avez l'un de ces symptômes ou des problèmes similaires qui durent depuis plusieurs jours.

Si vous avez déjà eu ces symptômes avant de commencer votre traitement par Benlysta :

- **Informez immédiatement votre médecin** de toute modification de ces symptômes.

#### **Autres effets indésirables possibles :**

##### **Effets indésirables très fréquents**

Ils peuvent affecter **plus de 1** personne sur **10** :

- infections bactériennes (*voir rubrique « Infections » ci-dessus*).

##### **Effets indésirables fréquents**

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1** personne sur **10** :

- température élevée, fièvre
- réactions au site d'injection, par exemple : éruption cutanée, rougeur, démangeaison ou gonflement de la peau à l'endroit où vous avez injecté Benlysta
- éruption cutanée gonflée et qui démange (urticaire), éruption cutanée
- faible nombre de globules blancs (cela peut être vu dans des tests sanguins)
- infection du nez, de la gorge ou gastro-entérite
- douleurs dans les mains ou les pieds
- migraine
- nausées, diarrhée.

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Benlysta**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Un stylo prérempli de Benlysta peut être conservé à température ambiante (jusqu'à une température de 25°C) pour une durée maximale de 12 heures à condition qu'il soit protégé de la lumière. Une fois qu'il n'est plus conservé au réfrigérateur, **le stylo doit être utilisé dans les 12 heures ou être jeté**.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

## Ce que contient Benlysta

La substance active est le béliumab.

Chaque stylo prérempli de 1 mL contient 200 mg de béliumab.

Les autres composants sont : chlorhydrate d'arginine, histidine, monochlorhydrate d'histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables. Pour plus d'information, voir rubrique 2 « Information importante sur la composition de Benlysta ».

## Comment se présente Benlysta et contenu de l'emballage extérieur

Benlysta est une solution de 1 mL, incolore à jaune pâle en stylo prérempli à usage unique.

Disponible en boîtes comprenant 1 ou 4 stylos préremplis dans une boîte et en multipack contenant 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4 stylos préremplis).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

## Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

### **Česká republika**

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

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

### **Danmark**

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

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) Limited  
Tel:+ 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 370 80000334

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

<-----

## Instructions d'utilisation du stylo prérempli étape-par-étape

### Chaque semaine

Afin d'utiliser le stylo prérempli correctement, veuillez suivre ces instructions d'utilisation. Si ces instructions ne sont pas suivies, le bon fonctionnement du stylo prérempli ne peut être assuré. Vous devrez aussi recevoir une formation concernant l'utilisation du stylo prérempli.

Benlysta est **uniquement** réservé à une administration **sous la peau** (*voie sous-cutanée*).

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, vous et votre soignant devez enregistrer le numéro de lot de Benlysta. Il est recommandé que vous preniez note de cette information au cas où l'on vous la demanderait ultérieurement.

### Conservation

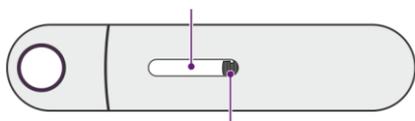
- Conserver au réfrigérateur jusqu'à 30 minutes avant l'utilisation.
- Conserver dans le carton à l'abri de la lumière.
- A conserver hors de la vue et de la portée des enfants.
- **Ne pas** congeler.
- **Ne pas** utiliser si le produit est resté à température ambiante pendant plus de 12 heures.

### Avertissements

- Le stylo prérempli ne doit être utilisé qu'une seule fois puis jeté.
- **Ne pas** partager votre stylo prérempli de Benlysta avec une autre personne.
- **Ne pas** secouer.
- **Ne pas** utiliser si le stylo prérempli est tombé sur une surface dure.
- **Retirer** le capuchon juste avant l'injection.

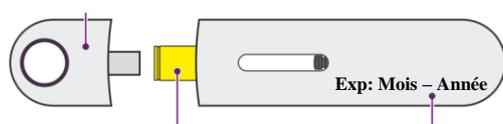
### Présentation du stylo prérempli

#### Fenêtre de visualisation



#### Bouchon gris

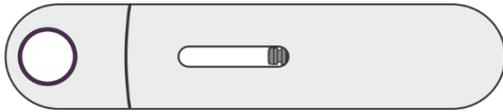
#### Capuchon



#### Système de sécurité doré de l'aiguille

#### Date de péremption

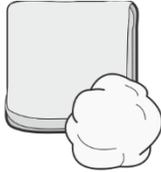
## Éléments requis pour l'injection



**Benlysta stylo prérempli**



**Compresse d'alcool**  
(non incluse dans la boîte)



**Tampon de gaze ou boule de coton**  
(non inclus(e) dans la boîte)

### 1. Rassembler et vérifier le matériel nécessaire à l'injection

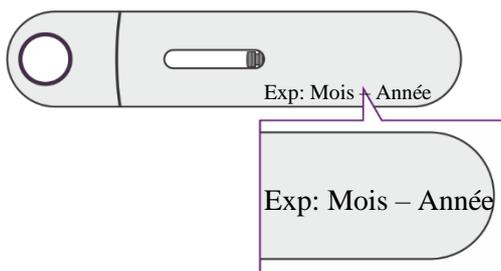
#### Matériel nécessaire

- Retirer la barquette scellée contenant le stylo prérempli du réfrigérateur.
- Trouver une surface confortable, bien éclairée et propre et y placer les éléments suivants :
  - Benlysta stylo prérempli
  - Compresse d'alcool (non incluse dans la boîte)
  - Tampon de gaze ou une boule de coton (non inclus(e) dans la boîte)
  - Conteneur avec un couvercle hermétique pour l'élimination du stylo (non inclus dans la boîte).
- **Ne pas** réaliser l'injection si tous les éléments nécessaires listés ci-dessus ne sont pas présents.

#### Vérifier la date de péremption

- Retirer l'opercule puis le stylo prérempli de la barquette.
- Vérifier la date de péremption mentionnée sur le stylo prérempli. (Figure 1)

*Figure 1*



- **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.

## 2. Préparer et inspecter le stylo prérempli

### Mettre le stylo à température ambiante

- Mettre le stylo dans une pièce à température ambiante pendant 30 minutes. (*Figure 2*) L'injection de Benlysta froid peut prendre plus de temps et être plus douloureux.

*Figure 2*



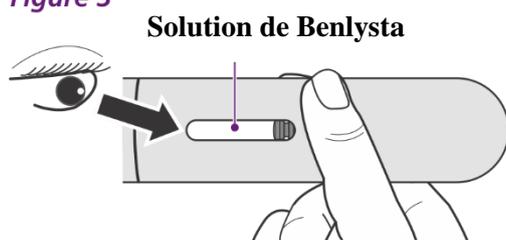
- **Ne pas** réchauffer le stylo par d'autres moyens. Par exemple, ne pas le chauffer dans un four à micro-onde, dans de l'eau chaude ou au contact direct avec le soleil.
- **Ne pas** retirer le capuchon à cette étape.

### Inspection visuelle de la solution de Benlysta

- Regarder par la fenêtre de visualisation afin de vérifier que la solution de Benlysta est incolore à jaune pâle. (*Figure 3*)

Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la solution.

*Figure 3*



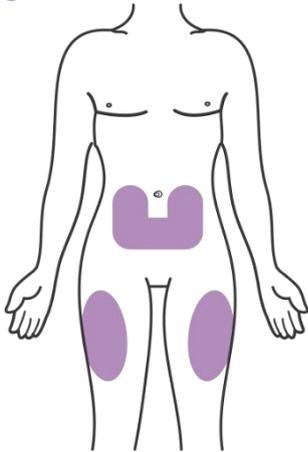
- **Ne pas** utiliser le stylo prérempli si la solution paraît trouble, décolorée ou contient des particules.

## 3. Choisir et nettoyer le site d'injection

### Choisir le site d'injection

- Choisir le site d'injection (l'abdomen ou la cuisse) comme montré à la *Figure 4*.

**Figure 4**

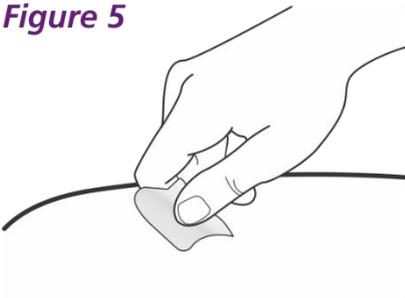


- Si vous avez besoin de 2 injections pour compléter votre dose, laisser au moins 5 cm entre chaque injection si vous utilisez le même site.
- **Ne pas** injecter à chaque fois au même endroit afin d'éviter de rendre la peau dure.
- **Ne pas** injecter dans des zones où la peau est sensible, abîmée, rouge ou dure.
- **Ne pas** injecter dans les 5 cm situés autour du nombril.

#### **Nettoyer le site d'injection**

- Laver vos mains.
- Nettoyer le site d'injection en l'essuyant avec le tampon d'alcool (*Figure 5*). Laisser sécher la peau à l'air libre.

**Figure 5**



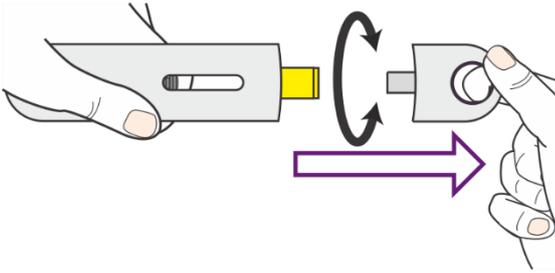
- **Ne pas** toucher cette zone avant l'injection.

#### **4. Préparation pour l'injection**

##### **Retirer le capuchon.**

- **Retirer** le capuchon juste avant l'injection.
- Retirer le capuchon en le tirant ou en le tournant. Le capuchon peut être tourné dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. (*Figure 6*)

**Figure 6**

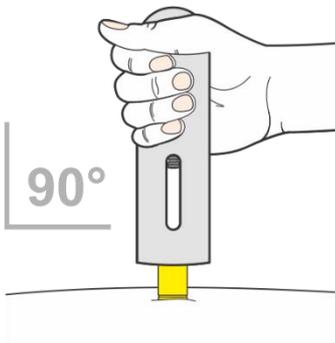


- **Ne pas** remettre le capuchon sur le stylo.

### Position du stylo

- Tenir le stylo confortablement afin que vous puissiez voir la fenêtre de visualisation. C'est important car cela vous permet de confirmer que toute la dose a bien été injectée. (*Figure 7*)

**Figure 7**



- Si nécessaire, tenir le site d'injection en étirant la peau.
- Positionner le stylo droit sur le site d'injection (avec un angle de 90° par rapport à la peau). S'assurer que le système de sécurité doré de l'aiguille est posé à plat sur la peau.

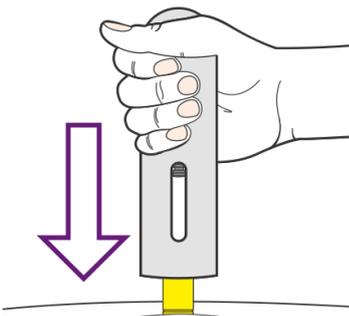
## 5. Injection de Benlysta

### Début de l'injection

- Presser fermement le stylo sur le site d'injection et le garder en place. (*Figure 8*)

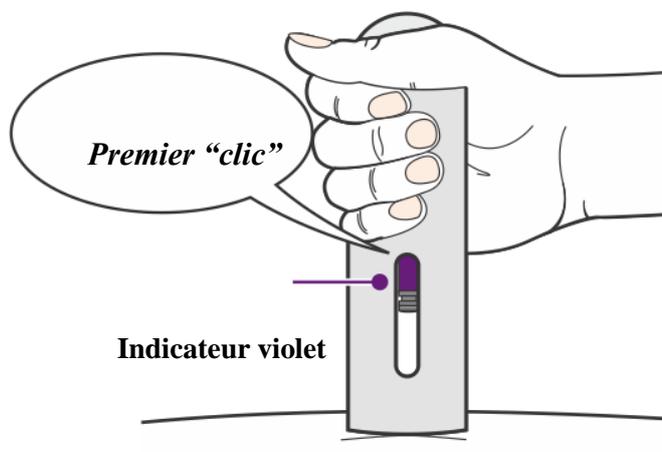
Cela permettra l'insertion de l'aiguille et le début de l'injection.

**Figure 8**



Vous pourrez entendre un premier “clic” au début de l’injection. Vous verrez l’indicateur violet commencer à avancer dans la fenêtre de visualisation. (Figure 9)

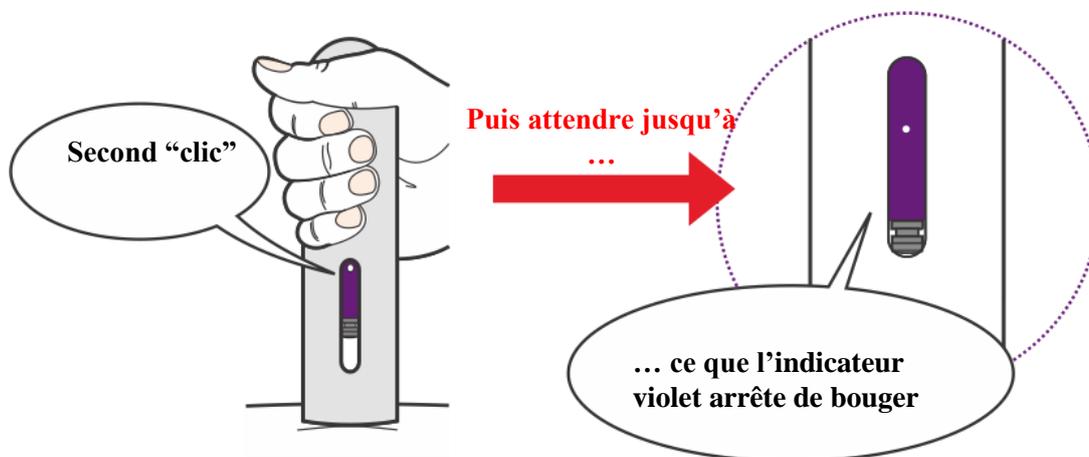
Figure 9



### Terminer l’injection

Maintenir le stylo jusqu’à ce que l’indicateur violet ait arrêté d’avancer. Vous pourrez entendre un second “clic” quelques secondes avant que l’indicateur violet ait fini d’avancer. (Figure 10)

Figure 10



L’injection complète peut prendre jusqu’à 15 secondes.

- Lorsque l’injection est finie, retirer le stylo du site d’injection.

## 6. Elimination et inspection

### Elimination du stylo utilisé

- Ne pas remettre le capuchon sur le stylo.
- Jeter le stylo usagé et le capuchon dans un conteneur avec un couvercle hermétique.

- Demander à votre médecin ou votre pharmacien les instructions d'élimination en vigueur pour le stylo prérempli usagé ou le conteneur à stylos usagés.
- **Ne pas** recycler ou jeter le stylo usagé ou le conteneur à stylos dans les ordures ménagères.

### **Inspection du site d'injection**

Une petite quantité de sang peut apparaître au site d'injection.

- Si nécessaire, appliquer une boule de coton ou un tampon de gaze sur le site d'injection.
- **Ne pas** frotter le site d'injection.

## Notice : Information de l'utilisateur

Benlysta 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

bélimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Benlysta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Benlysta
3. Comment utiliser Benlysta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Benlysta
6. Contenu de l'emballage et autres informations  
Instructions d'utilisation de la seringue préremplie étape-par-étape

### • Qu'est-ce que Benlysta et dans quels cas est-il utilisé

**Benlysta administré par injection par voie sous-cutanée est un médicament utilisé** chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) **pour traiter le lupus** (lupus systémique) encore très actif malgré un traitement standard. Benlysta est également utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter les adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active (inflammation rénale en rapport avec le lupus).

Le lupus est une maladie au cours de laquelle le système immunitaire (le système qui combat les infections) attaque vos propres cellules et vos tissus, provoquant une inflammation et des dommages à vos organes. Il peut toucher presque n'importe quel organe du corps et on pense qu'un type de globules blancs, appelés les *lymphocytes B*, y participe.

Benlysta contient du **bélimumab** (*un anticorps monoclonal*). Il diminue le nombre de lymphocytes B dans le sang en bloquant l'action de BlyS, une protéine qui aide les lymphocytes B à vivre plus longtemps et qui est présente à des taux élevés chez les personnes présentant un lupus.

Benlysta vous sera administré conjointement au traitement habituel de votre lupus.

### • Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Benlysta

#### N'utilisez pas Benlysta

- si vous êtes **allergique** au bélimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*listés en rubrique 6*).

→ **Vérifiez avec votre médecin** si cela s'applique pour vous.

### **Avertissement et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Benlysta :

- si vous avez une **infection** lors du traitement ou depuis longtemps ou si vous avez souvent des infections. Votre médecin décidera si Benlysta peut vous être administré
- si vous prévoyez de vous faire **vacciner** ou si vous avez été vacciné dans les 30 jours précédents. Certains vaccins ne doivent pas être administrés avant ou pendant un traitement par Benlysta
- si votre lupus touche votre **système nerveux**
- si vous êtes **positif au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)**, ou que vos taux d'**immunoglobulines** sont **bas**
- si vous êtes infecté ou avez été infecté par le virus de l'**hépatite B ou C**
- si vous avez eu une **greffe d'organe**, de **moelle osseuse** ou de **cellules souches**
- si vous avez eu un **cancer**.
- si vous avez déjà développé une **éruption cutanée sévère** ou un **décollement de la peau**, des **cloques** et/ou des **plaies dans la bouche** après avoir utilisé Benlysta.

→ **Parlez avec votre médecin** si vous êtes dans l'un de ces cas.

### **Dépression et suicide**

Des cas de dépression, de pensées suicidaires, et de tentatives de suicide y compris des suicides ont été rapportés pendant le traitement par Benlysta. Informez votre médecin si vous avez de tels antécédents. Si vous ressentez de nouveaux symptômes ou si vous sentez que vos symptômes s'aggravent :

→ **Contactez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital.**

Si vous vous sentez déprimé, ressentez l'envie de vous faire du mal ou de vous suicider, vous pouvez trouver utile de l'expliquer à un membre de votre famille ou à un ami proche et leur demander de lire cette notice. Vous pouvez leur demander de vous dire s'ils sont inquiets au sujet de vos changements d'humeur ou de comportement.

### **Réactions cutanées graves**

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés en association Benlysta.

→ **Arrêtez de prendre Benlysta et demandez immédiatement un avis médical si vous remarquez l'un des symptômes décrits dans la rubrique 4.**

### **Soyez vigilant en cas de symptômes importants**

Des personnes prenant des médicaments qui affectent leur système immunitaire peuvent être plus à risque de développer des infections, dont une infection rare mais grave du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

→ **Lisez les informations de la section « Augmentation du risque d'infection du cerveau » de la rubrique 4 de cette notice.**

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, vous et votre soignant devez enregistrer le numéro de lot de Benlysta. Il est recommandé que vous preniez note de cette information au cas où l'on vous la demanderait ultérieurement.

### **Enfants et adolescents**

Ne pas utiliser Benlysta administré par injection par voie sous-cutanée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Benlysta**

**Informez votre médecin**, si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin, en particulier, si vous êtes traité par des médicaments affectant votre système immunitaire, y compris tout médicament affectant votre taux de lymphocytes B (médicament utilisé pour traiter le cancer ou des maladies inflammatoires).

La prise de ces médicaments en association avec Benlysta peut rendre votre système immunitaire moins efficace et donc augmenter votre risque de développer une infection grave.

## **Grossesse et allaitement**

### **Contraception chez les femmes en âge d'avoir des enfants**

- **Utilisez une contraception efficace** lorsque vous êtes traitée par Benlysta et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

## **Grossesse**

**Benlysta n'est généralement pas recommandé si vous êtes enceinte.**

- **Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte**, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin décidera si vous pouvez utiliser Benlysta.
- **Si vous tombez enceinte** pendant le traitement par Benlysta, informez-en votre médecin.

## **Allaitement**

**Informez votre médecin si vous allaitez.** Il est probable que Benlysta passe dans le lait maternel. Votre médecin verra avec vous si vous devez cesser le traitement par Benlysta pendant que vous allaitez ou si vous devez cesser l'allaitement si vous êtes traitée par Benlysta.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Benlysta peut causer des effets indésirables qui peuvent diminuer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

## **Information importante sur la composition de Benlysta**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### • **Comment utiliser Benlysta**

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a dit. En cas de doute, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien.

L'injection de Benlysta doit être faite sous la peau, et doit avoir lieu le même jour chaque semaine.

## **Quelle quantité utiliser**

### **Adultes (18 ans et plus)**

*Lupus systémique (LS)*

**La dose recommandée est** de 200 mg (le contenu entier d'une seringue) une fois par semaine.

*Glomérulonéphrite lupique*

**La dose recommandée peut varier.** Votre médecin vous prescrira la dose appropriée, c'est-à-dire :

- une dose de 200 mg (contenu complet d'un stylo) une fois par semaine.

**ou**

- une dose de 400 mg (contenu complet de deux stylos en un jour) une fois par semaine pendant 4 semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 200 mg (contenu complet d'un stylo) une fois par semaine.

### **Si vous souhaitez changer le jour de traitement dans la semaine**

Prenez une dose le nouveau jour choisi (même si le délai entre la précédente et la nouvelle injection est de moins d'une semaine). Puis continuez à prendre votre traitement en suivant le nouveau calendrier hebdomadaire établi à partir du nouveau jour choisi.

### **Injection de Benlysta**

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera à vous ou à votre soignant comment injecter Benlysta. La première injection de Benlysta en seringue préremplie sera réalisée sous la surveillance de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Après avoir suivi la formation sur l'utilisation de la seringue préremplie, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra décider si vous êtes en mesure de vous injecter vous-même le traitement ou si votre soignant sera en mesure de vous l'administrer. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous informera aussi sur les signes et symptômes à connaître lors de l'utilisation de Benlysta car une réaction allergique grave peut survenir (voir la section « Réactions allergiques » à la rubrique 4).

L'injection de Benlysta doit être faite sous la peau (sous-cutanée) de votre ventre (abdomen) ou de votre partie haute de la jambe (cuisse).

L'injection sous-cutanée de Benlysta ne doit pas avoir lieu dans une veine (*voie intraveineuse*).

Les instructions d'utilisation de la seringue préremplie sont fournies à la fin de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus de Benlysta que vous n'auriez dû**

Si cela arrive, contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère, qui surveillera l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables et les traitera si nécessaire. Si possible, montrez-leur la boîte ou cette notice.

### **Si vous oubliez d'utiliser Benlysta**

Injectez la dose oubliée dès que possible puis continuez votre traitement selon le calendrier hebdomadaire habituel. Vous pouvez aussi commencer un nouveau calendrier hebdomadaire à partir du jour où la dose oubliée a été injectée.

Si vous remarquez au moment de l'injection de la « dose suivante » que vous avez oublié votre injection de la « dose précédente », à ce moment-là injectez la « dose suivante » comme prévue.

### **Arrêt du traitement par Benlysta**

Votre médecin décidera si vous devez arrêter le traitement par Benlysta.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre Benlysta et demandez immédiatement un avis médical** si vous remarquez l'un des symptômes d'une réaction cutanée sévère :

- plaques rougeâtres sur le tronc, de forme circulaire, avec souvent des cloques au centre, un décollement de la peau, des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux. Ces éruptions cutanées sévères peuvent être précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de

Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). Ces effets indésirables ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

### **Réactions allergiques – demandez une aide médicale immédiatement**

Benlysta peut provoquer une réaction à l'injection ou une réaction allergique (*hypersensibilité*). Ces réactions sont des effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Elles peuvent parfois être sévères (peu fréquent, affectant jusqu'à 1 personne sur 100) et mettre la vie en danger. Ces réactions sévères sont plus susceptibles de se produire le jour même de votre première ou de votre deuxième administration de Benlysta, mais peuvent aussi être retardées et survenir quelques jours après l'administration.

**Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ou rendez vous au service des Urgences de l'hôpital le plus proche, si vous présentez l'un des symptômes suivants d'une réaction allergique ou d'une réaction liée à l'injection :**

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue
- respiration sifflante, difficulté à respirer ou essoufflement
- éruption cutanée
- lésions cutanées surélevées avec démangeaisons ou urticaire.

Rarement, des réactions allergiques retardées moins graves à Benlysta peuvent aussi se manifester, généralement 5 à 10 jours après l'injection. Ces réactions incluent des symptômes tels que : éruption cutanée, nausées, fatigue, douleurs au niveau des muscles, maux de tête ou gonflement du visage.

**Si vous présentez ces symptômes** et notamment si vous avez au moins deux de ces symptômes en même temps :

→ **Parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### **Infections**

Benlysta peut vous rendre plus sensible aux infections et notamment aux infections urinaires et aux infections des voies respiratoires. Ces infections sont très fréquentes et peuvent affecter plus de 1 personne sur 10. Certaines infections peuvent être sévères et causer, peu fréquemment, un décès.

**Si vous avez l'un des symptômes suivants d'une infection :**

- fièvre et/ou frissons
- toux, difficultés à respirer
- diarrhées, vomissement
- sensation de brûlure lorsque vous urinez ; envies fréquentes d'uriner
- peau ou plaies chaudes, rouges ou douloureuses sur votre corps.

→ **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### **Dépression et suicide**

Des cas de dépression, de pensées suicidaires et de tentatives de suicide ont été rapportés au cours du traitement par Benlysta. La dépression peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10, les pensées suicidaires et les tentatives de suicide peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100. Si vous vous sentez déprimé, ressentez l'envie de vous faire du mal ou avez des idées sombres, ou si vous déprimez et remarquez que vous vous sentez moins bien ou que vous développez de nouveaux symptômes :

→ **Contactez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital**

### **Augmentation du risque d'infection du cerveau**

Les médicaments qui diminuent votre système immunitaire, comme Benlysta, peuvent vous mettre plus à risque d'avoir une infection du cerveau appelée « *leucoencéphalopathie multifocale progressive* » (LEMP). Cette infection est rare mais grave et peut menacer le pronostic vital.

**Les symptômes** de la LEMP incluent :

- perte de mémoire

- trouble de la pensée
  - difficulté à parler ou à marcher
  - perte de vision.
- **Informez immédiatement votre médecin** si vous avez l'un de ces symptômes ou des problèmes similaires qui durent depuis plusieurs jours.

Si vous avez déjà eu ces symptômes avant de commencer votre traitement par Benlysta :

- **Informez immédiatement votre médecin** de toute modification de ces symptômes.

### **Autres effets indésirables possibles :**

#### **Effets indésirables très fréquents**

Ils peuvent affecter **plus de 1** personne sur **10** :

- infections bactériennes (*voir rubrique « Infections » ci-dessus*).

#### **Effets indésirables fréquents**

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1** personne sur **10** :

- température élevée, fièvre
- réactions au site d'injection, par exemple : éruption cutanée, rougeur, démangeaison ou gonflement de la peau à l'endroit où vous avez injecté Benlysta
- éruption cutanée gonflée et qui démange (urticaire), éruption cutanée
- faible nombre de globules blancs (cela peut être vu dans des tests sanguins)
- infection du nez, de la gorge ou gastro-entérite
- douleurs dans les mains ou les pieds
- migraine
- nausées, diarrhée.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Benlysta**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Une seringue préremplie de Benlysta peut être conservée à température ambiante (jusqu'à une température de 25°C) pour une durée maximale de 12 heures - à condition qu'elle soit protégée de la lumière. Une fois qu'elle n'est plus conservée au réfrigérateur, **la seringue doit être utilisée dans les 12 heures ou être jetée.**

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Benlysta**

La substance active est le bélimumab.

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 200 mg de bélimumab.

Les autres composants sont : chlorhydrate d'arginine, histidine, monochlorhydrate d'histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables. Pour plus d'information, voir rubrique 2 « Information importante sur la composition de Benlysta ».

### **Comment se présente Benlysta et contenu de l'emballage extérieur**

Benlysta est une solution de 1 mL, incolore à jaune pâle en seringue préremplie à usage unique avec un capuchon d'aiguille.

Disponible en packs comprenant 1 ou 4 seringues préremplie(s) dans chaque boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**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 (Ireland) 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 (Ireland) Limited  
Tel:+ 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) 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  
FL.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 370 80000334

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

<-----

## Instructions d'utilisation de la seringue préremplie étape-par-étape

### Chaque semaine

Afin d'utiliser la seringue préremplie correctement, veuillez suivre ces instructions d'utilisation. Si ces instructions ne sont pas suivies, le bon fonctionnement de la seringue préremplie ne peut être assuré. Vous devrez aussi recevoir une formation concernant l'utilisation de la seringue préremplie.

Benlysta est **uniquement** réservé à une administration **sous la peau** (*voie sous-cutanée*).

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, vous et votre soignant devez enregistrer le numéro de lot de Benlysta. Il est recommandé que vous preniez note de cette information au cas où l'on vous la demanderait ultérieurement.

### Conservation

- Conserver au réfrigérateur jusqu'à 30 minutes avant l'utilisation.
- Conserver dans le carton à l'abri de la lumière.
- A conserver hors de la vue et de la portée des enfants.
- **Ne pas** congeler.
- **Ne pas** utiliser si le produit est resté à température ambiante pendant plus de 12 heures.

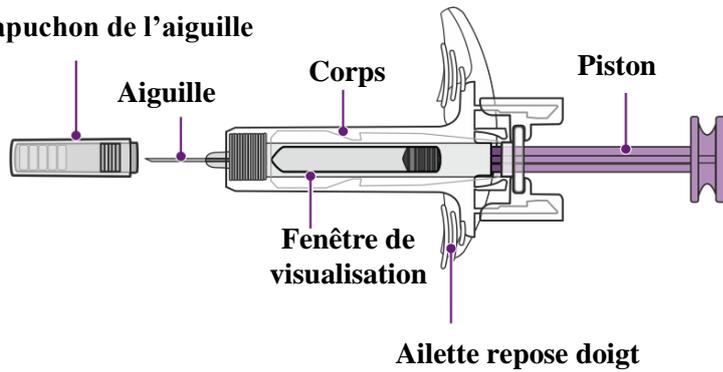
### Avertissements

- La seringue préremplie ne doit être utilisée qu'une seule fois puis jetée.
- **Ne pas** partager votre seringue préremplie de Benlysta avec une autre personne.
- **Ne pas** secouer.
- **Ne pas** utiliser si la seringue préremplie est tombée sur une surface dure.
- **Retirer** le capuchon de l'aiguille juste avant l'injection.

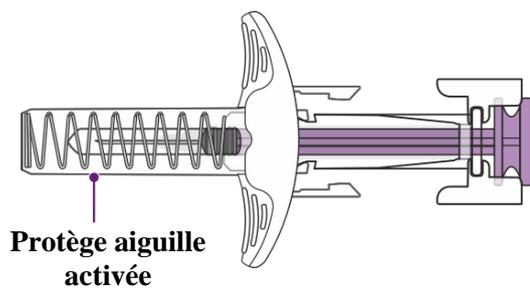
## Présentation de la seringue préremplie

*Avant utilisation*

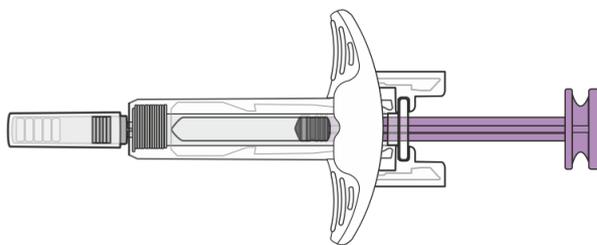
Capuchon de l'aiguille



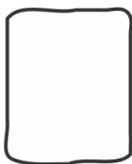
*Après utilisation – l'aiguille est recouverte par une protection*



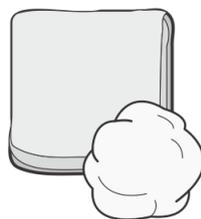
Éléments requis pour l'injection



**Benlysta seringue préremplie**



**Compresse d'alcool**  
(non incluse dans la boîte)



**Tampon de gaze ou boule de coton**  
(non inclus(e) dans la boîte)

## 1. Rassembler et vérifier le matériel nécessaire à l'injection

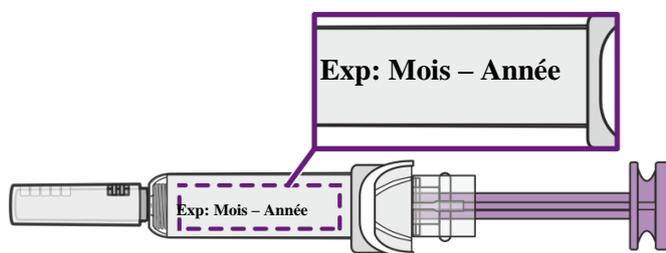
### Matériel nécessaire

- Retirer la barquette scellée contenant la seringue préremplie du réfrigérateur.
- Trouver une surface confortable, bien éclairée et propre et y placer les éléments suivants :
  - Benlysta seringue préremplie
  - Compresse d'alcool (*non incluse dans la boîte*)
  - Tampon de gaze ou une boule de coton (*non inclus(e) dans la boîte*)
  - Conteneur avec un couvercle hermétique pour l'élimination de la seringue (*non inclus dans la boîte*).
- **Ne pas** réaliser l'injection si tous les éléments nécessaires listés ci-dessus ne sont pas présents.

### Vérifier la date de péremption

- Retirer l'opercule puis la seringue préremplie de la barquette. La seringue doit être prise par le milieu du corps.
- Vérifier la date de péremption mentionnée sur la seringue préremplie. (*Figure 1*)

*Figure 1*



- **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.

## 2. Préparer et inspecter la seringue préremplie

### Mettre la seringue à température ambiante

- Mettre la seringue dans une pièce à température ambiante pendant 30 minutes. (*Figure 2*). L'injection de Benlysta froid peut prendre plus de temps et être plus douloureux.

Figure 2



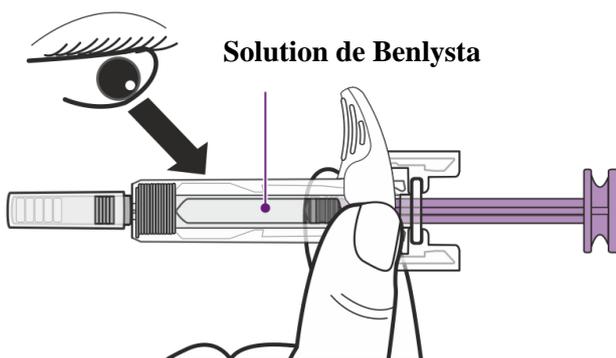
- **Ne pas** réchauffer la seringue par d'autres moyens. Par exemple, ne pas la chauffer dans un four à micro-onde, dans de l'eau chaude ou au contact direct avec le soleil.
- **Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille à cette étape.

### Inspection visuelle de la solution de Benlysta

- Regarder par la fenêtre de visualisation afin de vérifier que la solution de Benlysta est incolore à jaune pâle. (Figure 3)

Il est normal de voir une ou plusieurs bulles d'air dans la solution.

Figure 3



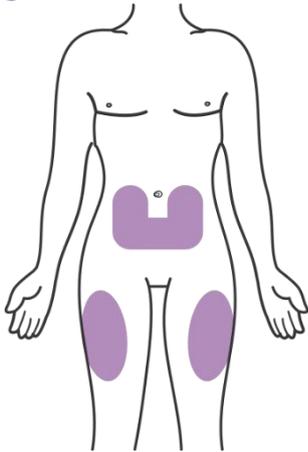
- **Ne pas** utiliser la seringue préremplie si la solution paraît trouble, décolorée ou contient des particules.

### 3. Choisir et nettoyer le site d'injection

#### Choisir le site d'injection

- Choisir le site d'injection (l'abdomen ou la cuisse) comme montré à la Figure 4.

**Figure 4**

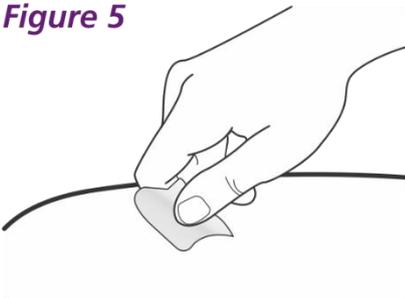


- Si vous avez besoin de 2 injections pour compléter votre dose, laisser au moins 5 cm entre chaque injection si vous utilisez le même site.
- **Ne pas** injecter à chaque fois au même endroit afin d'éviter de rendre la peau dure.
- **Ne pas** injecter dans des zones où la peau est sensible, abîmée, rouge ou dure.
- **Ne pas** injecter dans les 5 cm situés autour du nombril.

#### **Nettoyer le site d'injection**

- Laver vos mains.
- Nettoyer le site d'injection en l'essuyant avec le tampon d'alcool (*Figure 5*). Laisser sécher la peau à l'air libre.

**Figure 5**

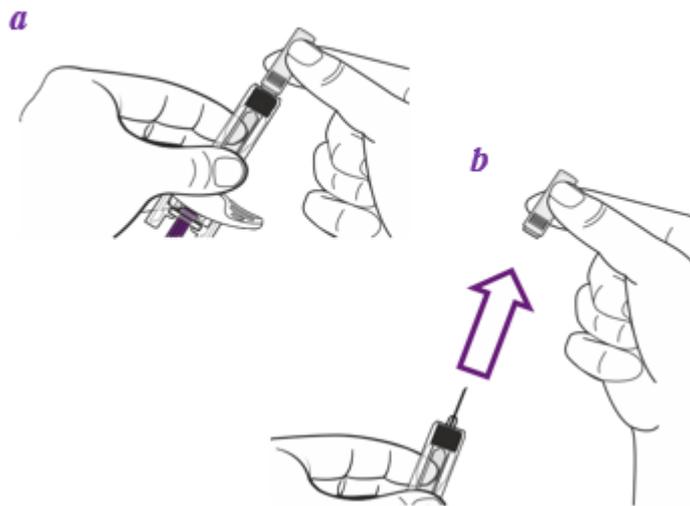


- **Ne pas** toucher cette zone avant l'injection.

#### **4. Préparation pour l'injection**

- **Retirer** le capuchon de l'aiguille juste avant l'injection.
- Tenir la seringue préremplie par le corps, avec l'aiguille à l'opposé de vous. (*Figure 6a*)
- Retirer le capuchon de l'aiguille en le tirant directement tout droit. (*Figure 6b*)

*Figure 6*



Vous pourrez voir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. C'est normal.

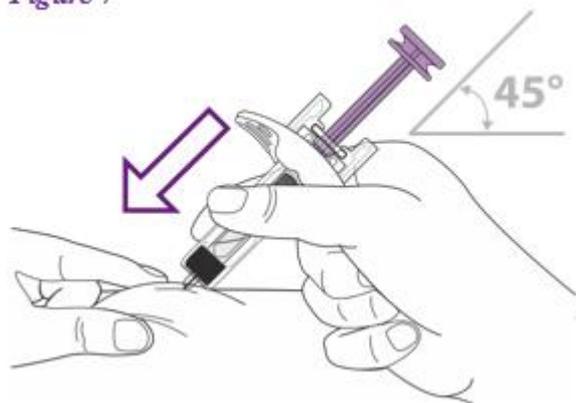
- **Ne pas** laisser l'aiguille être en contact avec une surface.
- **Ne pas** retirer de bulles d'air de la seringue.
- **Ne pas** replacer le capuchon de l'aiguille sur la seringue.

## 5. Injection de Benlysta

### Insertion de l'aiguille

- Tenir la seringue dans une seule main
- Utiliser votre main libre pour pincer doucement la peau autour du site d'injection. (*Figure 7*)
- Insérer entièrement l'aiguille dans la zone de peau pincée avec un léger angle ( $45^\circ$ ), en mimant un mouvement de fléchette.

*Figure 7*

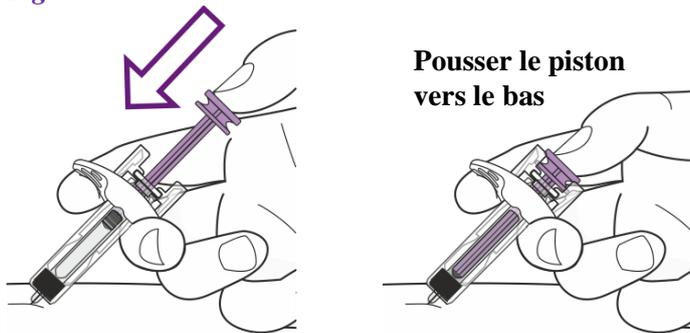


- Une fois que l'aiguille est complètement insérée sous la peau, relâcher la peau pincée.

### Terminer l'injection

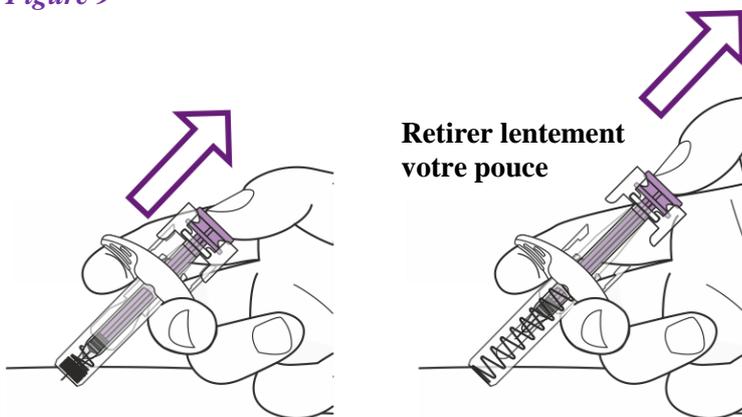
- Pousser le piston vers le bas jusqu'à ce que toute la solution soit injectée. (*Figure 8*)

Figure 8



En maintenant la seringue, retirer lentement votre pouce, ce qui permettra au piston de se lever (Figure 9). L'aiguille se relèvera automatiquement entourée de la protection.

Figure 9



## 6. Elimination et inspection

### Elimination de la seringue usagée

- Jeter la seringue usagée et le capuchon de l'aiguille dans un conteneur avec un couvercle hermétique.
- Demander à votre médecin ou votre pharmacien les instructions d'élimination en vigueur pour la seringue préremplie usagée ou le conteneur à seringues usagées.
- **Ne pas** recycler ou jeter la seringue usagée ou le conteneur à seringues dans les ordures ménagères.

### Inspection du site d'injection

Une petite quantité de sang peut apparaître au site d'injection.

- Si nécessaire, appliquer une boule de coton ou un tampon de gaze sur le site d'injection.
- **Ne pas** frotter le site d'injection.

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Benlysta 120 mg Poudre pour solution à diluer pour perfusion** **Benlysta 400 mg Poudre pour solution à diluer pour perfusion**

bélimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Benlysta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Benlysta
3. Comment administrer Benlysta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Benlysta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Benlysta et dans quels cas est-il utilisé**

**Benlysta administré par perfusion est un médicament utilisé** chez les adultes et les enfants (âgés de 5 ans et plus) **pour traiter le lupus** (lupus systémique) encore très actif malgré un traitement standard. Benlysta est également utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter les adultes atteints (âgés de 18 ans et plus) de glomérulonéphrite lupique active (inflammation rénale en rapport avec le lupus).

Le lupus est une maladie au cours de laquelle le système immunitaire (le système qui combat les infections) attaque vos propres cellules et vos tissus, provoquant une inflammation et des dommages à vos organes. Il peut toucher presque n'importe quel organe du corps et on pense qu'un type de globules blancs, appelés les *lymphocytes B*, y participe.

Benlysta contient du **bélimumab** (*un anticorps monoclonal*). Il diminue le nombre de lymphocytes B dans le sang en bloquant l'action de BLYS, une protéine qui aide les lymphocytes B à vivre plus longtemps et qui est présente à des taux élevés chez les personnes présentant un lupus.

Benlysta vous sera administré conjointement au traitement habituel de votre lupus.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Benlysta**

##### **Ne pas administrer Benlysta**

- si vous êtes **allergique** au bélimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*listés en rubrique 6*).

➔ **Vérifiez avec votre médecin** si cela s'applique pour vous.

## Avertissement et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Benlysta :

- si vous avez une **infection** lors du traitement ou depuis longtemps ou si vous avez souvent des infections. Votre médecin décidera si Benlysta peut vous être administré
- si vous prévoyez de vous faire **vacciner** ou si vous avez été vacciné dans les 30 jours précédents. Certains vaccins ne doivent pas être administrés avant ou pendant un traitement par Benlysta
- si votre lupus touche votre **système nerveux**
- si vous êtes **positif au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)**, ou que vos taux d'**immunoglobulines** sont **bas**
- si vous êtes infecté ou avez été infecté par le virus de l'**hépatite B ou C**
- si vous avez eu une **greffe d'organe**, de **moelle osseuse** ou de **cellules souches**
- si vous avez eu un **cancer**.
- si vous avez déjà développé une **éruption cutanée sévère** ou un **décollement de la peau**, des **cloques** et/ou des **plaies dans la bouche** après avoir utilisé Benlysta.

➔ **Parlez avec votre médecin** si vous êtes dans l'un de ces cas.

## Dépression et suicide

Des cas de dépression, de pensées suicidaires, et de tentatives de suicide y compris des suicides ont été rapportés pendant le traitement par Benlysta. Informez votre médecin si vous avez de tels antécédents. Si vous ressentez de nouveaux symptômes ou si vous sentez que vos symptômes s'aggravent :

➔ **Contactez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital.**

Si vous vous sentez déprimé, ressentez l'envie de vous faire du mal ou de vous suicider, vous pouvez trouver utile de l'expliquer à un membre de votre famille ou à un ami proche et leur demander de lire cette notice. Vous pouvez leur demander de vous dire s'ils sont inquiets au sujet de vos changements d'humeur ou de comportement.

## Réactions cutanées graves

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés en association Benlysta.

➔ **Arrêtez de prendre Benlysta et demandez immédiatement un avis médical si vous remarquez l'un des symptômes décrits dans la rubrique 4.**

## Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Des personnes prenant des médicaments qui affectent leur système immunitaire peuvent être plus à risque de développer des infections, dont une infection rare mais grave du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

➔ **Lisez les informations de la section « Augmentation du risque d'infection du cerveau » de la rubrique 4 de cette notice.**

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, vous et votre soignant devez enregistrer le numéro de lot de Benlysta. Il est recommandé que vous preniez note de cette information au cas où l'on vous la demanderait ultérieurement.

## Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez :

- les enfants de moins de 5 ans atteints de lupus systémique
- les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) atteints de glomérulonéphrite lupique active.

## Autres médicaments et Benlysta

**Informez votre médecin**, si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin, en particulier, si vous êtes traité par des médicaments affectant votre système immunitaire, y compris tout médicament affectant votre taux de lymphocytes B (médicament utilisé pour traiter le cancer ou des maladies inflammatoires).

La prise de ces médicaments en association avec Benlysta peut rendre votre système immunitaire moins efficace et donc augmenter votre risque de développer une infection grave.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Contraception chez les femmes en âge d'avoir des enfants**

- **Utilisez une contraception efficace** lorsque vous êtes traitée par Benlysta et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

### **Grossesse**

**Benlysta n'est généralement pas recommandé si vous êtes enceinte.**

- **Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte**, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin décidera si Benlysta peut vous être administré.
- **Si vous tombez enceinte** pendant le traitement par Benlysta, informez-en votre médecin.

### **Allaitement**

**Informez votre médecin si vous allaitez.** Il est probable que Benlysta passe dans le lait maternel. Votre médecin verra avec vous si vous devez cesser le traitement par Benlysta pendant que vous allaitez ou si vous devez cesser l'allaitement si vous êtes traitée par Benlysta.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Benlysta peut causer des effets indésirables qui peuvent diminuer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

### **Information importante sur la composition de Benlysta**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment administrer Benlysta**

Un/une infirmier/ère ou un médecin vous administrera Benlysta dans une veine (perfusion intraveineuse) en goutte-à-goutte pendant 1 heure.

### **Adultes et enfants (âgés de 5 ans et plus)**

La dose qui vous sera administrée sera déterminée par votre médecin en fonction de votre poids corporel. La dose recommandée est de 10 mg par kilogramme (kg) de poids corporel.

Habituellement, Benlysta vous sera administré le premier jour du traitement, puis aux jours 14 et 28. Par la suite, Benlysta est normalement administré toutes les 4 semaines.

### **Médicament administré avant la perfusion**

Avant la perfusion de Benlysta, votre médecin pourra vous administrer des médicaments qui diminueront les réactions à la perfusion. Il peut s'agir d'un médicament de type anti-histaminique et d'un antipyrétique. Vous serez étroitement surveillé et toute réaction sera traitée.

## **Arrêt du traitement par Benlysta**

Votre médecin décidera si vous devez arrêter le traitement par Benlysta.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre Benlysta et demandez immédiatement un avis médical** si vous remarquez l'un des symptômes d'une réaction cutanée sévère :

- plaques rougeâtres sur le tronc, de forme circulaire, avec souvent des cloques au centre, un décollement de la peau, des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux. Ces éruptions cutanées sévères peuvent être précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). Ces effets indésirables ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

### **Réactions allergiques – demandez une aide médicale immédiatement**

Benlysta peut provoquer une réaction à la perfusion ou une réaction allergique (*hypersensibilité*). Ces réactions sont des effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Elles peuvent parfois être sévères (peu fréquent, affectant jusqu'à 1 personne sur 100) et mettre la vie en danger. Ces réactions sévères sont plus susceptibles de se produire le jour même de votre première ou de votre deuxième administration de Benlysta, mais peuvent aussi être retardées et survenir quelques jours après l'administration.

**Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ou rendez vous au service des Urgences de l'hôpital le plus proche, si vous présentez l'un des symptômes suivants d'une hypersensibilité ou d'une réaction à la perfusion :**

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue
- respiration sifflante, difficulté à respirer ou essoufflement
- éruption cutanée
- lésions cutanées surélevées avec démangeaisons ou urticaire.

Rarement, des réactions allergiques retardées moins graves à Benlysta peuvent aussi se manifester, généralement 5-10 jours après une perfusion. Ces réactions incluent des symptômes tels que : éruption cutanée, nausées, fatigue, douleurs au niveau des muscles, maux de tête ou gonflement du visage.

**Si vous présentez ces symptômes** et notamment si vous avez au moins deux de ces symptômes en même temps :

➔ **Parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### **Infections**

Benlysta peut vous rendre plus sensible aux infections et notamment aux infections urinaires et aux infections des voies respiratoires, les enfants plus jeunes peuvent être exposés à un risque accru d'infections. Ces infections sont très fréquentes et peuvent affecter plus de 1 personne sur 10. Certaines infections peuvent être sévères et causer, peu fréquemment, un décès.

**Si vous avez l'un des symptômes suivants d'une infection :**

- fièvre et/ou frissons
- toux, difficultés à respirer
- diarrhées, vomissement
- sensation de brûlure lorsque vous urinez ; envies fréquentes d'uriner
- peau ou plaies chaudes, rouges ou douloureuses sur votre corps.

➔ **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

### **Dépression et suicide**

Des cas de dépression, de pensées suicidaires et de tentatives de suicide ont été rapportés au cours du traitement par Benlysta. La dépression peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10, les pensées suicidaires et les tentatives de suicide peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100. Si vous vous sentez déprimé, ressentez l'envie de vous faire du mal ou avez des idées sombres, ou si vous déprimez et remarquez que vous vous sentez moins bien ou que vous développez de nouveaux symptômes :

→ **Contactez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital**

#### **Augmentation du risque d'infection du cerveau**

Les médicaments qui diminuent votre système immunitaire, comme Benlysta, peuvent vous mettre plus à risque d'avoir une infection du cerveau appelée « *leucoencéphalopathie multifocale progressive* » (LEMP). Cette infection est rare mais grave et peut menacer le pronostic vital.

Les **symptômes** de la LEMP incluent :

- perte de mémoire
  - trouble de la pensée
  - difficulté à parler ou à marcher
  - perte de vision.
- **Informez immédiatement votre médecin** si vous avez l'un de ces symptômes ou des problèmes similaires qui durent depuis plusieurs jours.

Si vous avez déjà eu ces symptômes avant de commencer votre traitement par Benlysta :

→ **Informez immédiatement votre médecin** de toute modification de ces symptômes.

#### **Autres effets indésirables possibles :**

##### **Effets indésirables très fréquents**

Ils peuvent affecter **plus de 1** personne **sur 10** :

- infections bactériennes (*voir rubrique « Infections » ci-dessus*).

##### **Effets indésirables fréquents**

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1** personne **sur 10** :

- température élevée, fièvre
- éruption cutanée gonflée et qui démange (urticaire), éruption cutanée
- faible nombre de globules blancs (cela peut être vu dans des tests sanguins)
- infection du nez, de la gorge ou gastro-entérite
- douleurs dans les mains ou les pieds
- migraine
- nausées, diarrhée.

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Benlysta**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Benlysta**

- La substance active est le bélimumab.  
Chaque flacon de 5 mL contient 120 mg de bélimumab.  
Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg de bélimumab.  
Après reconstitution, la solution contient 80 mg de bélimumab par mL.
- Les autres composants sont : acide citrique monohydraté (E330), citrate de sodium (E331), saccharose et polysorbate 80. Pour plus d'information, voir rubrique 2 « Information importante sur la composition de Benlysta ».

### **Comment se présente Benlysta et contenu de l'emballage extérieur**

Benlysta est une poudre blanche à blanc cassé, pour solution pour perfusion, en flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc siliciné et d'un opercule amovible en aluminium.

Il y a 1 flacon dans chaque boîte.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**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 (Ireland) 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 (Ireland) Limited  
Tel:+ 385 800787089

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

**Κύπρος**

**Malta**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**  
GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**  
GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

**România**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**  
GlaxoSmithKline (Ireland) 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

### ***Mode d'emploi et de manipulation pour la reconstitution, la dilution et l'administration***

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

#### **1) Reconstitution de Benlysta**

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie.

Laisser le flacon pendant 10 à 15 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante (entre 15°C et 25°C).

Lors des étapes de reconstitution et de dilution, il est recommandé d'utiliser une aiguille de 21-25 G pour percer le bouchon du flacon.

**ATTENTION : les flacons de 5 mL et 20 mL sont reconstitués avec différents volumes de diluant, voir ci-dessous :**

#### **Flacon de 120 mg**

Le flacon à usage unique de 120 mg de bélimumab est reconstitué avec 1,5 mL d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/mL.

#### **Flacon de 400 mg**

Le flacon à usage unique de 400 mg de bélimumab est reconstitué avec 4,8 mL d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale de bélimumab de 80 mg/mL.

<b>Quantité de Benlysta</b>	<b>Taille du flacon</b>	<b>Volume de diluant</b>	<b>Concentration finale</b>
<b>120 mg</b>	5 mL	1,5 mL	80 mg/mL
<b>400 mg</b>	20 mL	4,8 mL	80 mg/mL

Le jet de l'eau pour préparations injectables doit être dirigé vers la paroi du flacon afin de limiter la formation de mousse. Remuer doucement le flacon pendant 60 secondes. Maintenir le flacon à température ambiante (entre 15°C et 25°C) pendant la reconstitution, remuer doucement pendant 60 secondes toutes les 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Ne pas secouer.

La reconstitution dure normalement 10 à 15 minutes après l'injection d'eau PPI. Elle peut cependant nécessiter jusqu'à 30 minutes. Protéger la solution reconstituée de la lumière.

Si un dispositif mécanique de reconstitution est utilisé pour reconstituer Benlysta, sa vitesse de rotation doit être inférieure à 500 rpm et le temps de rotation ne doit pas durer plus de 30 minutes.

#### **2) Avant de diluer Benlysta**

Une fois la reconstitution terminée, la solution doit être opalescente et incolore à jaune pâle, sans particules. De petites bulles d'air sont toutefois attendues et sont considérées comme acceptables.

#### **Flacon de 120 mg**

Après la reconstitution, un volume de 1,5 mL (correspondant à 120 mg de bélimumab) peut être prélevé à partir du flacon de 5 mL.

### **Flacon de 400 mg**

Après la reconstitution, un volume de 5 mL (correspondant à 400 mg de bélimumab) peut être prélevé à partir du flacon de 20 mL.

#### **3) Comment diluer la solution pour perfusion**

Le médicament reconstitué est dilué dans 250 mL de solution injectable : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate. Pour les patients dont le poids est inférieur ou égal à 40 kg, des poches de perfusion de 100 mL de ces diluants peuvent être envisagées à condition que la concentration en bélimumab dans la poche de perfusion ne dépasse pas 4 mg/mL.

**Les solutions pour voie intraveineuse contenant du glucose à 5 % sont incompatibles avec Benlysta et ne doivent pas être utilisées.**

Dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 mL (ou 100 mL) de solution injectable (chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou Ringer Lactate), prélever et jeter un volume égal au volume de la solution reconstituée de Benlysta nécessaire pour la dose du patient. Ajouter ensuite le volume requis de la solution reconstituée de Benlysta dans la poche ou le flacon de perfusion. Retourner doucement la poche ou le flacon pour mélanger la solution. Toute solution non utilisée dans les flacons doit être jetée.

Inspecter visuellement la solution de Benlysta pour mettre en évidence la présence de particule ou un changement de coloration avant l'administration. Jeter la solution si des particules ou une altération de la couleur sont observées.

La solution reconstituée doit être conservée à l'abri de la lumière solaire directe et au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8°C si elle n'est pas utilisée immédiatement.

La solution diluée dans du chlorure de sodium pour injection à 9 mg/mL (0,9 %), ou dans du chlorure de sodium pour injection à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou dans une solution injectable de Ringer Lactate, peut être conservée à une température comprise entre 2°C et 8°C ou à température ambiante (entre 15°C et 25°C).

Le temps écoulé entre la reconstitution de Benlysta et la fin de la perfusion doit être inférieur à 8 heures.

#### **4) Comment administrer la solution diluée**

Benlysta est administré par perfusion pendant 1 heure.

Benlysta ne doit pas être administré conjointement à d'autres produits par la même voie intraveineuse.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Benlysta et les poches en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

---

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le bélimumab, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le bélimumab et la survenue de réactions indésirables cutanées graves est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations concernant les produits contenant du bélimumab devraient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à bélimumab, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le bélimumab demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.