

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Előretöltött injekciós toll

200 mg belimumabot tartalmaz milliliterenként minden előretöltött injekciós toll.

Előretöltött fecskendő

200 mg belimumabot tartalmaz milliliterenként minden előretöltött fecskendő.

A belimumab egy humán monoklonális IgG1 λ antitest, amit rekombináns DNS-technológiával emlős sejtvonalon (NS0) állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (injekció)
Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció)

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga, pH=6 értékű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Benlysta kiegészítő kezelésként javallott aktív fázisban levő, autoantitest-pozitív szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő felnőtt betegeknek, amikor a standard terápia ellenére a betegség magas aktivitást mutat (pl. anti-dsDNS-pozitivitás és alacsony komplementszint) (lásd 5.1 pont).

A Benlysta immunszuppresszív háttérkezelésekkel kombinálva javallott aktív fázisban lévő lupus nephritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Benlysta-kezelés megkezdését és annak felügyeletét az SLE diagnózisában és kezelésében jártas orvosnak kell végeznie. Az első subcutan Benlysta injekciót egészségügyi szakember felügyelete mellett ajánlott beadni olyan helyen, amelynek adottságai szükség esetén lehetővé teszik a túlérzékenységi reakciók megfelelő kezelését. Az egészségügyi szakember megfelelő oktatást kell nyújtson a subcutan alkalmazás technikájáról, valamint a túlérzékenységi reakció jeleiről és tüneteiről (lásd 4.4 pont). A beteg beinjekciózhatja önmagának a Benlysta-t, vagy beadhatja neki a gondviselője, ha az egészségügyi szakember úgy ítéli meg.

Adagolás

SLE

Az ajánlott dózis 200 mg hetente egyszer, subcutan beadva. A dózis nem függ a testtömegtől (lásd 5.2 pont). A beteg állapotát folyamatosan ellenőrizni kell. Fontolóra kell venni a Benlysta-kezelés leállítását, ha 6 hónapig tartó kezelés után nem tapasztalható javulás a betegségben.

Lupus nephritis

A Benlysta-kezelést aktív lupus nephritis miatt megkezdő betegeknél a javasolt adagolási séma: hetente egyszer 400 mg-os dózis (két 200 mg-os injekció) az első 4 dózis esetében, azt követően pedig hetente egyszer 200 mg. A Benlysta-kezelést aktív lupus nephritis miatt folytató betegeknél a javasolt dózis hetente egyszer 200 mg. A Benlysta-t az indukciós kezelés során kortikoszteroidokkal és mikofenoláttal vagy ciklofoszfamiddal, a fenntartó kezelés során pedig mikofenoláttal vagy azatioprinnel kombinálva kell alkalmazni. A beteg állapotát folyamatosan ellenőrizni kell.

Kimaradt dózisok

Ha egy dózis kimarad, mielőbb be kell adni. Azután a beteg folytathatja a kezelést a megszokott napon, vagy megkezdhet egy új heti időrendet attól a naptól kezdve, amikor az elmaradt dózist beadta.

A heti adagolás napjának módosítása

Ha a beteg módosítani szeretné a heti adagolás napját, egy új dózist adhat be magának a hét újonnan kiválasztott napján. Utána attól a naptól kezdve folytathatja a heti adagolás időrendjét akkor is, ha a két dózis közti időtartam átmenetileg kevesebb mint egy hét.

Áttérés az intravénás alkalmazásról a subcutan alkalmazásra

SLE

Az intravénás alkalmazásról subcutan alkalmazásra való áttéréskor az első subcutan injekciót az utolsó intravénás dózis után 1–4 héttel kell beadni az SLE-s betegeknél (lásd 5.2 pont).

Lupus nephritis

Ha egy lupus nephritisben szenvedő beteget az intravénás Benlysta-kezelésről subcutan alkalmazásra állítanak át, az első subcutan injekcióként alkalmazott 200 mg-os dózist az utolsó intravénás dózis után 1–2 héttel kell beadni. Ez az áttérés megtörténhet bármikor, miután a beteg megkapta az első 2 intravénás dózisát (lásd 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Korlátozott számú adat áll csak rendelkezésre ≥ 65 éves betegekre vonatkozóan (lásd 5.1 pont). Ezért a Benlysta-t idős betegek esetében óvatosan kell alkalmazni. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

A belimumabmal kis számú, veseelégtelenségben szenvedő SLE-s betegnél végeztek vizsgálatot. A rendelkezésre álló információk alapján nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Mindazonáltal, az adatok hiánya miatt óvatosság ajánlott a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

A Benlysta-val májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem végeztek speciális vizsgálatokat. Májelégtelenségben szenvedő betegeknél valószínűleg nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A subcutan alkalmazott Benlysta biztonságosságát és hatásosságát < 18 éves korú gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az előretöltött injekciós toll vagy előretöltött fecskendő csak subcutan injekciózásra használható. A javasolt beadási területek a has vagy a comb. Ha ugyanabba a területbe történik a beadás, javasolni kell a betegeknek, hogy mindegyik injekciót minden héten más helyre adják be. Soha nem szabad olyan területen beadni, ahol a bőr érzékeny, vérálfutásos, vörös vagy indurált. Ha egy 400 mg-os dózist adnak be azonos területre, javasolt a 2 külön 200 mg-os injekciót egymástól legalább 5 cm távolságra beadni.

A Benlysta előretöltött injekciós tollal vagy előretöltött fecskendővel való subcutan beadására vonatkozóan részletes útmutatás található a betegtájékoztató végén (lásd Használati útmutató lépésről lépésre)

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A Benlysta-t az alábbi betegcsoportokban nem vizsgálták, ezért alkalmazása náluk nem ajánlott:

- súlyos, aktív, központi idegrendszeri lupus,
- HIV-fertőzés,
- korábban lezajlott vagy jelenleg fennálló hepatitis B- vagy C-fertőzés,
- hypogammaglobulinaemia (IgG < 400 mg/dl) vagy IgA-hiány (IgA < 10 mg/dl),
- a kórtörténetben szereplő, létfontosságú szerveket érintő transzplantáció, hemopoetikus őssejt/csontvelő-transzplantáció vagy vesetranszplantáció.

Egyidejű alkalmazás B-sejt elleni célzott terápiával

A rendelkezésre álló adatok nem támogatják a rituximab és a Benlysta együttes alkalmazását SLE-s betegeknél (lásd 5.1 pont). Óvatosan kell eljárni a Benlysta és más, B-sejt elleni célzott terápia egyidejű alkalmazásakor.

Túlérzékenység

A Benlysta subcutan vagy intravénás alkalmazásakor túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő, amelyek súlyosak és halálos kimenetelűek is lehetnek. Súlyos reakció esetén a Benlysta adását meg kell szakítani, és a megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont). A túlérzékenységi reakciók kockázata az első két dózishoz képest a legnagyobb, azonban a kockázatot minden beadásnál figyelembe kell venni. A kórtörténetben szereplő többszörös gyógyszerallergia vagy jelentős túlérzékenység esetén a beteg kockázata fokozottabb lehet. Klinikailag jelentős reakciók kiújulását is megfigyelték a tünetek kezdeti megfelelő kezelését követően (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy túlérzékenységi reakciók kialakulása lehetséges a beadás napján vagy néhány nappal később is, és tájékoztatni kell őket a lehetséges jelekről és tünetekről, valamint a kiújulás lehetőségéről. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha ezen tünetek bármelyikét észlelik. A beteg tájékoztatást elérhetővé kell tenni a beteg számára. Késői típusú, nem akut túlérzékenységi reakciókat is megfigyeltek, köztük olyan tüneteket, mint pl. a bőrkiütés, az émelygés, a fáradtság, a myalgia, a fejfájás és az arcödéma.

Az intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos infúziós és túlérzékenységi reakciók közé tartozott az anafilaxiás reakció, bradycardia, hypotensio, angio-oedema és dyspnoe. Kérjük olvassa el a Benlysta por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Alkalmazási előírását (4.4 pont).

Fertőzések

Hatásmechanizmusa révén a belimumab növelheti a fertőzések, köztük az opportunist fertőzések kialakulásának kockázatát. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések incidenciája hasonló volt a Benlysta- és a placebo csoportokban; halálos kimenetelű fertőzések (pl. pneumonia és sepsis) azonban gyakrabban fordultak elő a Benlysta-kezelésben részesülőknél, mint a placebót kapóknál (lásd 4.8 pont). Pneumococcus elleni vakcináció mérlegelendő a Benlysta-kezelés megkezdése előtt. Benlysta-kezelés nem indítható el olyan betegnél, akinél aktív, súlyos fertőzés áll fenn (beleértve a súlyos, krónikus fertőzéseket is). Az orvosnak körültekintőnek kell lennie, és gondosan értékelnie kell, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e a kockázatokat, amikor Benlysta alkalmazását mérlegeli olyan beteg esetében, akinek a kórtörténetében rekurrens infekció szerepel. Az orvosoknak azt kell tanácsolniuk a betegeknek, hogy fertőzéses tünetek jelentkezése esetén keressék fel kezelőorvosukat. A Benlysta-kezelés alatt kialakuló fertőzés esetén a betegek szoros monitorozása szükséges és gondosan mérlegelni kell az immunosuppresszív kezelés – beleértve a Benlysta-kezelés – megszakítását, amíg a fertőzés megszűnik. A Benlysta alkalmazásának kockázata aktív vagy látens tuberculosisban szenvedő betegeknél nem ismert.

Depresszió és öngyilkossági késztetés

Kontrollált intravénás és subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatok során a Benlysta-t kapó betegek esetében gyakrabban jelentettek pszichiátriai rendellenességeket (depresszió, öngyilkossági gondolatok és késztetés, beleértve az öngyilkosságot is) (lásd 4.8 pont). A Benlysta-kezelés megkezdése előtt az orvosnak fel kell mérnie a depresszióra és az öngyilkosságra vonatkozó kockázatot, figyelembe véve a beteg kórtörténetét és az aktuális pszichiátriai állapotát, és a kezelés alatt is folyamatosan monitorozni kell a beteget. Az orvosnak tájékoztatnia kell a betegeket (és adott esetekben a gondozóját), hogy lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal új vagy rosszabbodó pszichiátriai tünetek esetén. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen tünetek jelentkeznek, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

A Benlysta-kezeléssel kapcsolatban súlyos, akár életveszélyes vagy halálos kimenetelű, bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról – Stevens–Johnson szindrómáról (SJS) és toxicus epidermalis necrolýsirról (TEN) – számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell az SJS- és a TEN-okozta jelekről és tünetekről, valamint szorosan monitorozni kell őket, hogy jelentkeznek-e náluk bőrreakciók. Ha ilyen reakciókra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, a Benlysta alkalmazását azonnal le kell állítani, és másik megfelelő kezelést kell fontolóra venni. Ha a betegnél a Benlysta alkalmazása során SJS vagy TEN alakult ki, a beteget a továbbiakban tilos bármikor újra kabotegravirral kezelni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Az SLE Benlysta-kezelése alatt progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) jelentettek. Az orvosoknak különösen figyelniük kell azokra a PML-re utaló tünetekre, amelyeket a betegek esetleg nem észlelnek (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek vagy jelek). A betegeknél

rendszeresen ellenőrizni kell minden új vagy súlyosbodó tünetet vagy panaszt, és ha ilyen tünetek/panaszok jelentkeznek, mérlegelni kell a neurológussal történő konzultációt, illetve a PML-re vonatkozó megfelelő, klinikailag indokolt diagnosztikus vizsgálatok elvégzését. PML gyanúja esetén a PML kizárásáig az immunszuppresszív terápiát – ide tartozik a Benlysta is – fel kell függeszteni. Ha a PML megerősítésre kerül, az immunszuppresszív terápiát – ide tartozik a Benlysta is – le kell állítani.

Immunizáció

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák a Benlysta-val egyidejűleg, illetve az azt megelőző 30 napban nem adhatók, mivel a klinikai biztonságosságot nem igazolták. Fertőzéseknek az élő vírust tartalmazó vakcinákkal oltott személyről a Benlysta-val kezelt betegre történő másodlagos átviteléről nem állnak rendelkezésre adatok.

A belimumab hatásmechanizmusából eredően megzavarhatja az immunizációra adott választ. Ugyanakkor egy kisebb vizsgálatban, amelyben egy 23-valens pneumococcus oltásra adott választ értékelték, a Benlysta-t kapó SLE-betegeknél a különböző szerotípusokra adott teljes immunválasz hasonló volt, mint az oltás idején standard immunszuppresszív kezelésben részesült betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy következtetéseket lehessen levonni más vakcinákra adott válaszokra vonatkozóan.

Korlátozott számú adat arra utal, hogy a Benlysta nincs jelentős hatással az alkalmazását megelőző immunizáció kapcsán fellépő protektív immunválasz fenntartásának képességére. Egy alvizsgálatban, a betegek egy kis csoportjában, akik korábban tetanus, pneumococcus vagy influenzaoltást kaptak, a Benlysta-kezelés után protektív szintű titer fennmaradását állapították meg.

Malignus és limfoproliferatív betegségek

Az immunmoduláns gyógyszerek, beleértve a Benlysta-t is, megnövelhetik a malignus betegségek kockázatát. Körültekintően kell eljárni, amikor olyan betegek Benlysta-val történő kezelését mérlegelik, akiknek kórtörténetében malignitás szerepel, illetve akkor, ha a kezelés folytatását mérlegelik olyan betegeknél, akiknél rosszindulatú folyamatok fejlődtek ki. Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegeknél, akiknek az elmúlt 5 éven belül malignus daganatuk volt, kivéve azokat, akiknek basalsejtes vagy squamosus sejtes bőrrákjuk vagy méhnyakrákjuk van, amelyet teljesen kimetszettek vagy megfelelően kezeltek.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat nem végeztek. Egyes CYP450 enzimek termelődését csökkentik egyes citokinek krónikus gyulladások során megemelkedett mennyiségei. Nem ismert, hogy a belimumab esetlegesen közvetett módon modulálja-e ezeket a citokineket. Nem zárható ki annak kockázata, hogy a belimumab közvetlenül csökkenti a CYP-aktivitást. A belimumab-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor meg kell fontolni azon betegek terápiás monitorozását, akiket szűk terápiás indexű CYP-szubsztrátokkal kezelnek és ahol az adagolást egyénileg határozzák meg (pl. warfarin).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Benlysta-kezelés alatt, és legalább 4 hónapig az utolsó kezelést követően.

Terhesség

A Benlysta terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A várható farmakológiai hatások, azaz a B-sejtek számának csökkenése mellett a májokkal végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatást a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Benlysta nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a várható előny indokolja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Benlysta kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve felszívódik-e szisztémásan lenyelés után. Mindazonáltal, a kéthetente 150 mg/ttkg-ot kapó nőtény májok tejéből a belimumab kimutatható volt.

Tekintettel arra, hogy az anyai antitestek (IgG) kiválasztódnak az anyatejbe, ajánlott dönteni arról, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Benlysta-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A belimumab humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincs adat. Állatkísérletekben a hím és nőtény termékenységre gyakorolt hatást célzottan nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. A belimumab farmakológiájából nem lehet a fenti tevékenységeket hátrányosan befolyásoló hatásokra következtetni. A kezelték klinikai állapotát, valamint a Benlysta mellékhatás profilját számításba kell venni, amikor a beteg döntéshozatalt, motoros vagy kognitív készséget igénylő feladatok elvégzéséhez szükséges képességét megítélik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A belimumab biztonságosságát SLE-s betegeknél három forgalombahozatali engedélyezés előtti, placebokontrollos intravénás és egy azt követő regionális placebokontrollos intravénás, egy placebokontrollos subcutan, valamint két forgalomba hozatal utáni, placebokontrollos intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatban értékelték, aktív lupus nephritiszben szenvedő betegeknél pedig egy placebokontrollos intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatban értékelték.

Az alábbi táblázatban ismertetett adatok a három forgalombahozatali engedélyezés előtti vizsgálat azon 674 SLE-es betegéből valamint az ezt követő placebokontrollos vizsgálat azon 470 SLE-s betegéből származnak, akik intravénásan kapták a Benlysta-t (10 mg/ttkg, 1 órás időtartamon át a 0., 14., 28. napon, majd utána minden 28. napon 52 héten át adva), illetve 556 SLE-s beteg subcutan adott Benlysta-expozíciójából származnak (200 mg hetente egyszer, legfeljebb 52 héten át). A közölt biztonságossági adatok tartalmazzanak néhány, 52 hétnél hosszabb ideig kezelt SLE-s betegről származó adatot is. Az adatok között szerepelnek olyanok is, amelyek 224, aktív lupus nephritiszben szenvedő beteg intravénás Benlysta-expozíciójából származnak (10 mg/ttkg, legfeljebb 104 héten át). A forgalomba hozatalt követően jelentett adatok is szerepelnek az alábbiakban.

A betegek többsége egyidejűleg egyet vagy többet kapott az alábbi, SLE-ben alkalmazott kezelések közül is: kortikoszteroidok, immunmoduláns gyógyszerek, malária ellenes készítmények, nem-szteroid gyulladásgátlók.

A Benlysta-val kezelt betegek 84%-ánál, míg a placebóval kezelték 87%-ánál jelentettek mellékhatásokat. A leggyakrabban jelentett mellékhatás (mely a Benlysta-val kezelt és a standard terápiában részesült SLE-s betegek $\geq 5\%$ -ánál, és $\geq 1\%$ -kal nagyobb gyakorisággal fordult elő a

placebóhoz képest) a nasopharyngitis volt. Azon betegek aránya, akik a mellékhatások miatt hagyták abba a kezelést, 7% volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 8% a placebót kapóknál.

A leggyakrabban jelentett (a Benlysta-val plusz standard terápiával kezelt aktív lupus nephritisben szenvedő betegek több mint 5%-ánál jelentkező) mellékhatások a következők voltak: felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés és herpes zoster. Azon betegek aránya, akik a mellékhatások miatt hagyták abba a kezelést, 12,9% volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 12,9% a placebót kapóknál.

Bőrt érintő súlyos mellékhatások: Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS) és toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) számoltak be a Benlysta-kezeléssel kapcsolatban (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a következők:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$,
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$,
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$
Nem ismert	a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A megadott gyakoriság a bármely gyógyszerformával tapasztalt közül a legmagasabb.

Szervrendszer szerinti osztályozás	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések ¹	Nagyon gyakori	Bakteriális fertőzések, mint például bronchitis, húgyúti fertőzés
	Gyakori	Vírusos gastroenteritis, pharyngitis, nasopharyngitis, vírusos felső légúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók ²
	Nem gyakori	Anafilaxiás reakció
	Ritka	Késői típusú, nem akut túlérzékenységi reakciók
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Depresszió
	Nem gyakori	Öngyilkos viselkedés, öngyilkos gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Migrén
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés, hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	A beadás helyén jelentkező helyi reakciók ³ , urticaria, bőrkíütés
	Nem gyakori	Angio-oedema
	Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók ² , láz

¹ További információkért lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” és a 4.4 „Fertőzések” pontot

² A „túlérzékenységi reakciók” több megnevezést foglal magába, beleértve az anafilaxiát, és számos tünet formájában nyilvánulhat meg, úgymint hypotensio, angio-oedema, urticaria vagy egyéb bőrkíütés, viszketés és nehézlégzés. Az „infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók” több entitást foglal magába, és számos tünet formájában nyilvánulhat meg, úgymint bradycardia, myalgia, fejfájás, bőrkíütés, urticaria, láz, hypotensio, hypertensio, szédülés és arthralgia. A tünetek átfedése miatt nem lehet minden esetben különbséget tenni a túlérzékenységi reakciók és az infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók között.

³ Csak a subcutan gyógyszerformára érvényes.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A lentebb ismertetett adatok az intravénás adagolással végzett három, forgalombahozatali engedélyezés előtti klinikai vizsgálat (csak a 10 mg/ttkg intravénás dózis esetében) és a subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálat összesített adatain alapulnak. A „Fertőzések”-re és a „Pszichiátriai kórképek”-re vonatkozó információk egy forgalomba hozatal utáni vizsgálat adatait is tartalmazzák.

Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók és túlérzékenység: Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciókat és túlérzékenységi reakciókat általában a beadás napján figyeltek meg, de akut túlérzékenységi reakciók felléphetnek a beadás után néhány nappal is. Azoknál a betegeknél magasabb lehet a kockázat, akik kórtörténetében többszörös gyógyszerallergia vagy jelentős túlérzékenység fordult elő.

Az intravénás alkalmazás utáni 3 napon belül fellépő infúziós reakciók és a túlérzékenységi reakciók előfordulása a Benlysta-val kezelt csoportban 12%, a placebót kapóknál 10% volt, a kezelés tartós felfüggesztése pedig sorrendben 1,2%, illetve 0,3% esetében vált szükségessé.

Az injekció beadását követő szisztémás és túlérzékenységi reakciók a subcutan beadás utáni, 3 napon belüli előfordulási gyakorisága 7% volt a Benlysta-t kapó betegek csoportjában, és 9% a placebót kapók csoportjában. A Benlysta subcutan alkalmazásához kapcsolódó, klinikailag jelentős, és a kezelés végleges abbahagyását szükségessé tevő túlérzékenységi reakciókat a Benlysta-t kapó betegek 0,2%-ánál jelentettek, míg a placebót kapóknál egynél sem.

Fertőzések: A gyógyszerengedélyezés előtti intravénás és subcutan SLE-s vizsgálatokban a fertőzések teljes incidenciája 63% volt mind a Benlysta-val kezelt, mind placebót kapók csoportjában. A Benlysta-val kezelt betegek legalább 3%-ánál, és a placebóval kezeltékhez képest legalább 1%-kal gyakrabban előforduló fertőzések a következők voltak: vírusos felső légúti fertőzés, bronchitis és bakteriális húgyúti fertőzés. A Benlysta-val vagy placebóval kezelt betegek egyaránt 5%-ánál fordult elő súlyos fertőzés, ezek közül 0,4% súlyos opportunista fertőzés volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 0% a placebót kapók csoportjában. A kezelés megszakításához vezető fertőzés a Benlysta-val kezelt betegek 0,7%-ánál, míg a placebóval kezelték 1,5%-ánál fordult elő. Némelyik fertőzés súlyos vagy halálos kimenetelű volt.

A lupus nephritisben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a betegek standard terápiát kaptak háttérkezelésként (lásd 5.1 pont), és a fertőzések teljes incidenciája 82% volt a Benlysta-val kezelt csoportban, míg 76% volt a placebót kapók csoportjában. Súlyos fertőzés a Benlysta-val kezelt betegek 13,8%-ánál, míg a placebót kapó betegek 17,0%-ánál lépett fel. Halálos kimenetelű fertőzés a Benlysta-val kezelt betegek 0,9%-ánál (2/224), a placebót kapó betegek szintén 0,9%-ánál (2/224) lépett fel.

Egy randomizált, kettős vak, 52 hetes, forgalomba hozatalt követő biztonságossági SLE-s vizsgálatban (BEL115467), ami a mortalitást és a specifikus mellékhatásokat értékelte felnőtteknél, súlyos fertőzés a Benlysta-kezelésben (10 mg/ttkg intravénásan) részesülő betegek 3,7%-ánál alakult ki, míg a placebokezelésben részesülők 4,1%-ánál. Halálos kimenetelű fertőzés (pl. pneumonia és sepsis) azonban a Benlysta-kezelést kapók 0,45%-ánál (9/2002), míg a placebóval kezelték 0,15%-ánál (3/2001) fordult elő, miközben az összmortalitás incidenciája 0,50% (10/2002), illetve 0,40% (8/2001) volt ugyanebben a sorrendben. A halálos fertőzések többségét a Benlysta-kezelés első 20 hete során figyelték meg.

Pszichiátriai kórképek: A forgalombahozatali engedélyezés előtti, intravénás adagolással végzett SLE-s klinikai vizsgálatokban a 10 mg/ttkg Benlysta-t kapó betegek 1,2%-ánál (8/674), illetve a placebót kapó betegek 0,4%-ánál (3/675) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatásokat. Súlyos depressziót a 10 mg/ttkg Benlysta-t kapó betegek 0,6%-ánál (4/674), illetve a placebót kapó betegek

0,3%-ánál (2/675) jelentettek. A Benlysta-val kezelt betegeknek két öngyilkosság fordult elő (beleértve egy, 1 mg/ttkg Benlysta-t kapó beteget).

Egy forgalomba hozatal utáni, Benlysta-val végzett SLE-s klinikai vizsgálatban a Benlysta-t kapó betegek 1,0%-ánál (20/2002), illetve a placebót kapó betegek 0,3%-ánál (6/2001) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatásokat. Súlyos depressziót a Benlysta-t kapó betegek 0,3%-ánál (7/2002), illetve a placebót kapó betegek < 0,1%-ánál (1/2001) jelentettek. A súlyos öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés, illetve az öngyilkos szándék nélküli önkárosítás összesített előfordulási gyakorisága 0,7% (15/2002) volt a Benlysta-t kapó csoportban, míg 0,2% (5/2001) a placebocsoportban. Öngyilkosságot nem jelentettek egyik csoportból sem.

A fent említett, intravénás adagolással végzett SLE-s vizsgálatokból nem zárták ki azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében szerepelt pszichiátriai kórkép.

A subcutan adagolással végzett SLE-s klinikai vizsgálatban, amelyből kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében szerepelt pszichiátriai kórkép, a Benlysta-t kapó betegek 0,2%-ánál (1/556) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatást, míg a placebót kapó betegeknek nem jelentettek ilyen mellékhatást. Egyik csoportban sem volt súlyos depresszióhoz kötődő mellékhatás vagy öngyilkosság.

Leukopenia: Az SLE-ben szenvedő betegek Benlysta-val kezelt csoportjában 3%, a placebót kapók csoportjában 2% volt a mellékhatásként jelentett leukopenia előfordulása.

A beadás helyén jelentkező reakciók: A subcutan adagolással végzett SLE-s vizsgálatban a beadás helyén jelentkező reakciók gyakorisága 6,1% (34/556) volt a Benlysta-t kapó és 2,5% (7/280) a placebót kapó betegeknek. Ezek a a beadás helyén jelentkező reakciók (leggyakrabban fájdalom, erythema, haematoma, pruritus és induratio) enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. Ezek többsége nem tette szükségessé a gyógyszer adásának abbahagyását.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Benlysta túlادagolására vonatkozóan kevés a klinikai tapasztalat. A túlادagolási esetekkel összefüggésben jelentett mellékhatások összhangban vannak a belimumab esetében várhatókkal.

Két, legfeljebb 20 mg/ttkg-os dózist adva 21 napos különbséggel intravénás infúzióban, embereknél a mellékhatások előfordulási gyakoriságában, illetve súlyosságában nem figyeltek meg növekedést az 1, 4 vagy 10 mg/ttkg dózisokhoz képest.

Véletlen túlادagolás esetén a betegeket gondosan meg kell figyelni, és szükség esetén szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressansok, monoclonalis antitestek, ATC-kód: L04AG04

Hatásmechanizmus

A belimumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest, ami a szolubilis humán B-lymphocytastimulátor proteinre (BLyS, vagy más néven BAFF, ill. TNFSF13B) specifikus. A belimumab megakadályozza a szolubilis BLyS (B-sejt túlélési faktor) kötődését a B-sejteken levő receptoraihoz. A belimumab nem közvetlenül, hanem a BLyS megkötésével kapcsolódik a B-sejtekhez. A belimumab gátolja a B-sejtek túlélését, köztük az autoreaktív B-sejteket, és csökkenti a B-sejtek immunglobulint termelő plazmasejteké történő differenciálódását.

SLE-ben és más autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél a BLyS-szint megemelkedik. Összefüggés van az SLE-betegség aktivitása és a BLyS plazmaszintje között. A BLyS szintjének relatív szerepe az SLE patofiziológiájában nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiai hatások

A Benlysta-t kapó SLE-s betegeknél 11%-kal csökkentek, míg a placebót kapóknál 0,7%-kal emelkedtek a medián IgG-szintek az 52. héten.

Azoknál a betegeknél, akiknél anti-dsDNS antitestek voltak kimutathatók a vizsgálat kezdetén, az 52. héten a medián anti-dsDNS antitest-szintek a Benlysta-val kezelt betegeknél 56%-kal, míg a placebót kapóknál 41%-kal csökkentek. Azoknál a betegeknél, akiknél anti-dsDNS antitestek voltak kimutathatók a vizsgálat kezdetén, az 52. hétre a Benlysta-val kezelt betegek 18%-a anti-dsDNS negatívvá vált, míg a placebóval kezeltéknél ez az arány 15% volt.

Alacsony komplementszinttel rendelkező SLE-s betegeknél az 52. hétre a C3 és C4 normalizálódását a Benlysta-val kezelt betegek 42% és 53%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 21% és 20%-ánál figyelték meg.

A Benlysta az 52. hétre jelentősen csökkentette a keringésben lévő összes, tranzicionális, naív és SLE B-sejtek, valamint a plazmasejtek számát. A naív és tranzicionális B-sejtek, valamint az SLE B-sejtek alcsoport csökkenése már a 8. héten is észlelhető volt. A memóriasejtek száma kezdetben megnőtt, majd lassan csökkenve közelítette a kiindulási értéket az 52. hétre.

A hosszú távú intravénás Benlysta-kezelés B-sejtszámra valamint az IgG-szintekre gyakorolt hatását egy nem kontrollos, kiterjesztéses SLE-s vizsgálat során vizsgálták. Hét és fél év kezelést követően (beleszámítva a 72 hetes fő vizsgálatot is), a különböző B-sejt alcsoportoknál a sejtszám jelentős és tartós csökkenését figyelték meg, ami a naív B-sejtek esetében 87%-os, a memória B-sejtek esetében 67%-os, az aktivált B-sejtek esetében 99%-os, míg a plazmasejtszámok esetében 92%-os medián csökkenést jelentett a több mint 7 éves kezelést követően). Hozzávetőleg 7 év után az IgG-szintek 28%-os medián csökkenését észlelték, egyúttal a résztvevők 1,6%-ánál az IgG-szintek 400 mg/dl alá történő csökkenését tapasztalták. A vizsgálat időtartama alatt a jelentett nemkívánatos események előfordulási gyakorisága általánosságban változatlan vagy csökkenő volt.

Aktív lupus nephritisben szenvedő betegeknél a Benlysta- (10 mg/ttkg intravénásan) vagy placebokezelés után emelkedést észleltek a szérum-IgG-szintekben, amihez csökkent proteinuria társult. A placebohoz viszonyítva kisebb emelkedést figyeltek meg a szérum-IgG-szintekben a Benlysta-csoport esetében, ahogy ez a belimumab ismert hatásmechanizmusa alapján várható is volt. Az IgG értékében a kiinduláshoz képest a 104. hétig bekövetkező növekedés százalékos értékének mediánja 17% volt a Benlysta-csoportban, míg 37% volt a placebocsoport esetében. Az autoantitestek csökkenése, a komplementszint növekedése, valamint a keringésben lévő összes B-sejt és B-sejt-alcsoport csökkenése hasonló volt, mint az SLE-s vizsgálatok esetében.

Immunogenitás

A subcutan vizsgálatban, ahol több mint 550, SLE-ben szenvedő beteg szérummintáját elemezték, nem mutattak ki belimumab-ellenes antitesteket a 200 mg belimumabbal végzett subcutan kezelés alatt

vagy után. A lupus nephritisben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban, ahol 224 beteg kapott 10 mg/ttkg Benlysta-t intravénásan, nem észlelték anti-belimumab-antitestek megjelenését.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

SLE

Subcutan injekció

A subcutan alkalmazott Benlysta hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 52 hetes III. fázisú vizsgálatban (HGS1006-C1115, BEL112341) értékelték 836, az American College of Rheumatology kritériumrendszere alapján klinikailag diagnosztizált felnőtt SLE-s betegnél. A bevont betegeknek aktív SLE-betegségük volt, definíció szerint szűréskor a SELENA-SLEDAI pontrendszer szerinti érték ≥ 8 , és az anti-nukleáris antitest- (ANA vagy anti-dsDNA) teszt eredménye pozitív (ANA-titer $\geq 1:80$ és/vagy pozitív anti-dsDNA [≥ 30 E/ml]) volt. A betegeket stabil SLE kezelési séma (standard kezelés) szerint kezelték, ami kortikoszteroidokat, malária elleni készítményeket, NSAID-okat vagy más immunosuppresszív szereket tartalmazott (monoterápiában vagy kombinációban). A súlyos, aktív központi idegrendszeri lupusban vagy súlyos, aktív lupus-nephritisben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

Ezt a vizsgálatot az USA-ban, Dél-Amerikában, Európában és Ázsiában végezték. A betegek átlagéletkora 37 év volt (18 és 77 éves tartományban), és a többségük (94%) nő volt. A betegek kezelésének alapját a következő gyógyszerek alkották: kortikoszteroidok (86%; $> 7,5$ mg/nap prednizonnal egyenértékű dózis – 60%), immunosuppresszív szerek (46%) és malária elleni készítmények (69%). A betegeket 2:1 arányban randomizálták 52 héten át, hetente egyszer, subcutan 200 mg belimumabot és placebót kapó csoportba.

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 62,2%-ánál a betegség aktivitása nagy volt (SELENA SLEDAI pontrendszer szerinti érték ≥ 10), a betegek 88%-át mucocutan, 78%-át csont- és izomrendszeri, 8%-át hematológiai, 12%-át vese- és 8%-át vascularis érintettség jellemezte.

Az elsődleges hatásossági végpont egy több összetevőből álló végpont volt (SLE Responder Index), amely a választ úgy határozta meg, hogy az 52. héten a kiindulási állapothoz viszonyítva az alábbi kritériumok mindegyike teljesül:

- ≥ 4 pont csökkenés a SELENA-SLEDAI pontrendszer szerint, és
- nincs új, a British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) szerinti A szervi pontszám, vagy 2 új BILAG B szervi pontszám, és
- nincs a Physician's Global Assessment (PGA) pontszám szerinti rosszabbodás ($< 0,3$ pont emelkedés).

Az SLE Válaszadási Index az SLE-betegség aktivitásának javulását méri, ami bármely szervrendszert vagy a betegek általános állapotát érintő állapotromlás nélkül következik be.

1. táblázat: Válaszadási arány az 52. héten

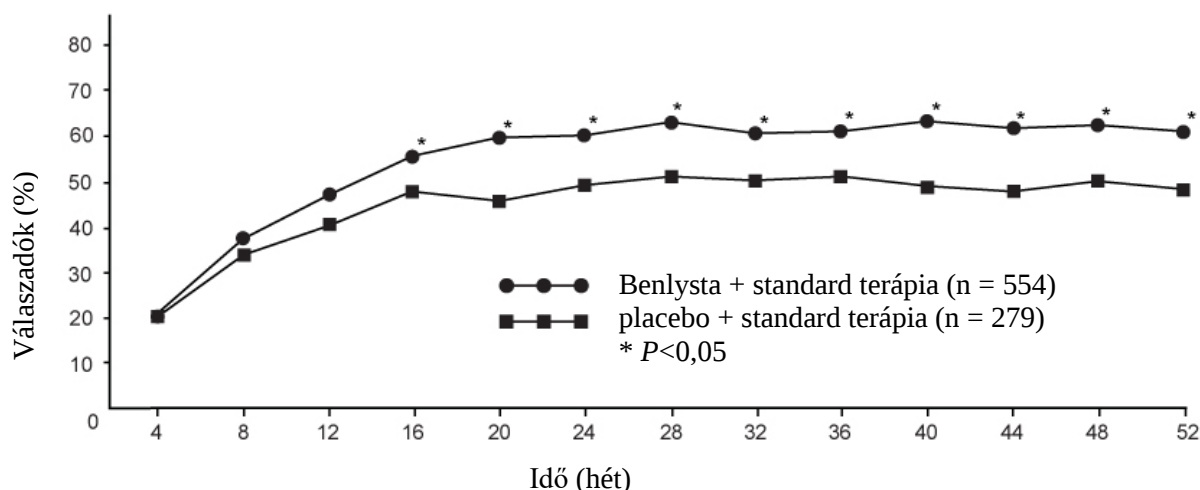
Válasz ¹	Placebo ² (n=279)	Benlysta ² hetente 200 mg (n=554)
SLE válaszadási index	48,4%	61,4% (p=0,0006)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek		12,98%
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,68 (1,25; 2,25)
Az SLE válaszadási index elemei		
A betegek százalékos aránya, akiknél a SELENA-SLEDAI pontszám csökkenése ≥ 4	49,1%	62,3% (p=0,0005)
A betegek százalékos aránya, akiknél a BILAG-index nem romlott	74,2%	80,9% (p=0,0305)
A betegek százalékos aránya, akiknél a PGA-érték nem romlott	72,8%	81,2% (p=0,0061)

¹ Az elemzésekből kizárták azokat az alanyokat, akiknél hiányzott a válasz bármelyik elemének kiinduláskori felmérése (1 a placebónál, 2 a Benlysta-nál)

² Az összes betegnél standard terápiát alkalmaztak.

A kezelési csoportok közti különbségek láthatóvá váltak a 16. hétre, és az 52. hétig végig fennmaradtak (1. ábra).

1. ábra Az SRI-válaszadók aránya vizitenként



Az SLE aktiválódását a módosított SELENA SLEDAI SLE Flare Index alapján határozták meg. Az első fellángolás kockázata a Benlysta-val kezelt betegek csoportjában 22%-kal csökkent az 52 hetes megfigyelési időszakban a placebót kapók csoportjához képest (relatív hazard=0,78, p=0,0061). A Benlysta-val kezelt betegeknél az első fellángolásig eltelt medián idő hosszabb volt, mint a placebóval kezelt csoportban (190 vs. 141 nap). Súlyos fellángolást a Benlysta-val kezelt csoport 10,6%-ánál észleltek az 52 hétig tartó megfigyelési időszak alatt, szemben a placebocsoport 18,2%-ával (a megfigyelt kezelési különbség -7,6%). A súlyos fellángolás kockázata a Benlysta-val kezelt betegek

csoportjában 49%-kal csökkent az 52 hetes megfigyelési időszakban a placebót kapók csoportjához képest (relatív hazard=0,51, $p=0,0004$). A Benlysta-val kezelt betegeknél az első súlyos fellángolásig eltelt medián idő hosszabb volt, mint a placebóval kezelt csoportban (171 vs. 118 nap).

A vizsgálat elkezdésekor több mint 7,5 mg/nap prednizont (vagy azzal egyenértékű gyógyszert) kapó betegek aránya, akiknél a 40.-től az 52. hétig terjedő időszakban az átlag szteroid-dózist a kiindulási értékhez képest legalább 25%-kal csökkentették $\leq 7,5$ mg/nap prednizonnak megfelelő dózusra, 18,2% volt a Benlysta-t kapó betegek csoportjában, míg 11,9% a placebót kapókéban ($p = 0,0732$).

A Benlysta a fáradtság tekintetében javulást mutatott a placebóval szemben, amit a FACIT-Fatigue skála szerint mértek. Az 52. héten a kiindulási értékhez képest a pontszám korrigált átlagos változása jelentősen nagyobb volt a Benlysta-val kezelt csoportban, mint a placebót kapóknál (4,4 vs 2,7, $p=0,0130$).

Az elsődleges végpont elemzése azt mutatta, hogy a legnagyobb javulás azoknál a betegeknél volt, akiknél a kiindulásnál a betegség aktivitása magas volt, beleértve azokat, akiknél a SELENA SLEDAI pontszám ≥ 10 volt, vagy akiknek betegségük kezeléséhez szteroidokra is szükség volt, vagy akiknél a komplementszint alacsony volt.

Egy további, korábban azonosított, szerológiai aktív csoport, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a komplementszint alacsony volt és anti-dsDNS-pozitívak voltak, szintén magasabb relatív választ mutatott, az ezen magasabb betegségaktivitású csoportra vonatkozó értékeket lásd a 2. táblázatban.

2. táblázat: Betegek, akiknél a kiindulási komplementszint alacsony, és anti-dsDNS-pozitívak

Alcsoport	Anti-dsDNS-pozitív ÉS alacsony komplementszint	
	Placebo	Benlysta heti 200 mg
SRI válaszadási arány az 52. héten ¹ (%)	(n=108) 47,2	(n=246) 64,6 (p=0,0014)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		17,41
A tünetek súlyos fellángolása 52 hét alatt	(n=108)	(n=248)
Betegek, akiknél súlyos fellángolás fordult elő (%)	31,5	14,1
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		17,4
A súlyos fellángolásig eltelt idő [relatív hazard (95%-os CI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
A prednizon $\geq 25\%$ -os csökkentése a kiindulási értékről $\leq 7,5$ mg/nap-ra a 24.-52. héten ² (%)	(n=70) 11,4	(n=164) 20,7 (p=0,0844)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		9,3
FACIT-fatigue pontszám javulása a kiindulási értékhez képest az 52. héten (átlag)	(n=108) 2,4	(n=248) 4,6 (p=0,0324)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (medián különbség)		2,1

¹Az 52. heti SRI-válasz elemzéséből kizárták azokat az alanyokat, akiknél hiányzott a válasz bármelyik elemének kiinduláskori felmérése (2 a Benlysta-nál)

²Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási prednizon-dózis > 7,5 mg/nap volt.

Az egy ciklus rituximabbal kombinációban alkalmazott Benlysta hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 104 hetes, 292 beteg bevonásával végzett vizsgálatban (BLISS-BELIEVE) értékelték. Az elsődleges végpont azok aránya volt, akiknél az 52. héten elérték a betegség kontrollját. A betegségkontrollt a következőképpen határozták meg: a SLEDAI-2K pontszám ≤ 2 , amit immunszuppresszánsok nélkül, és ≤ 5 mg/nap prednizon-ekvivalens kortikoszteroid-dózissal értek el. Ezt a rituximab–Benlysta-kombinációval kezelt betegek 19,4%-a (n=28/144), míg a placebo–Benlysta-kombinációval kezelt betegek 16,7%-a (n=12/72) érte el (esélyhányados: 1,27; 95%-os CI: 0,60; 2,71; p=0,5342). A rituximab–Benlysta kombinációs kezelésben részesülő betegeknél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nemkívánatos eseményeket (91,7% vs. 87,5%), súlyos nemkívánatos eseményeket (22,2% vs. 13,9%), és súlyos fertőzéseket (9,0% vs. 2,8%), mint a placebo–Benlysta kombinációs kezelésben részesülő betegeknél.

Lupus nephritis

Subcutan injekció

Az aktív lupus nephritisben szenvedő betegeknél subcutan alkalmazott 200 mg Benlysta hatásossága és biztonságossága olyan adatokon alapul, amelyeket 10 mg/ttkg Benlysta intravénás alkalmazásából, valamint farmakokinetikai modellezésből és szimulációból nyertek (lásd 5.2 pont).

A fent ismertetett subcutan SLE-s vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akik súlyos, aktív lupus nephritisben szenvedtek, azonban a betegek 12%-ának volt valamilyen veseszervrendszeri érintettsége a kiinduláskor (a SELENA SLEDAI felmérés alapján). Az alábbi vizsgálatot végezték aktív lupus nephritisben szenvedők betegeikkel.

Intravénás infúzió

A 10 mg/ttkg dózisban, a 0., 14. és 28. napon, majd utána 28 naponta, intravénásan 1 óra alatt beadott Benlysta hatásosságát és biztonságosságát egy 104 hetes, randomizált (1:1), kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (BEL114054) értékelték 448, aktív lupus nephritisben szenvedő beteg részvételével. A betegek az ACR besorolási kritériumok szerinti SLE klinikai diagnózissal rendelkeztek, biopsziával igazolt III., IV. és/vagy V. osztályú lupus nephritisben szenvedtek, és a szűrőkor standard terápiát igénylő aktív vesebetegségük volt. A standard terápia magában foglalt kortikoszteroidokat, 0–3-szor metilprednizolont intravénásan (500–1000 mg-os dózis alkalmazásonként), ezt követően *per os* prednizolont 0,5–1 mg/ttkg/nap dózisban, ≤ 60 mg/nap összdózis mellett, ≤ 10 mg/nap dózissra csökkentve a 24. hétre, valamint együtt alkalmazva az alábbiakkal:

- mikofenolát-mofetil 1–3 g/nap dózisban *per os* vagy mikofenolát-nátrium 720–2160 mg/nap dózisban *per os*, az indukciós és a fenntartó fázisban, vagy
- ciklofoszamid 500 mg dózisban intravénásan 2 hetenként 6 egymást követő infúzióban az indukciós fázisban, majd ezt követően *per os* azatioprin 2 mg/ttkg/nap céldózissal a fenntartó szakaszban.

Ezt a vizsgálatot Ázsiában, Észak-Amerikában, Dél-Amerikában és Európában végezték. A betegek életkorának mediánja 31 év volt (tartomány: 18–77 év); és a többségük (88%) nő volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a PERR (*Primary Efficacy Renal Response* – elsődleges hatásossági renális válasz) volt a 104. héten, melynek definíciója: a 100. héten észlelt válasz, megerősítve a 104. héten végzett ismételt méréssel, a következő paramétereket tekintve: vizeletfehérje–kreatinin-arány (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) és becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) ≥ 60 ml/perc/1,73 m² vagy nincs 20%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest.

A fő másodlagos végpontok között szerepeltek az alábbiak:

- Teljes renális válasz (CRR), melynek definíciója: a 100. héten észlelt válasz, megerősítve a 104. héten végzett ismételt méréssel, a következő paramétereket tekintve: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) és eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73 m² vagy nincs 10%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest.
- PERR az 52. héten.
- Vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelt idő (a vesével kapcsolatos esemény definíciója: végstádiumú vesebetegség első eseménye, szérum-kreatininszint megduplázódása, súlyosbodó renális státusz [definíció szerint: fokozódó proteinuria és/vagy károsodott vesefunkció], vagy a vesebetegséggel kapcsolatos – a klinikai vizsgálatban tiltottnak számító – kezelés megkezdése).

A PERR és a CRR végpontokat tekintve a szteroidkezelést ≤ 10 mg/nap alá kellett csökkenteni a 24. héttől ahhoz, hogy a beteg respondernek minősüljön. Ezen végpontok tekintetében non-respondernek minősültek azok a betegek, akik idő előtt abbahagyták a kezelést, akik a vizsgálatban tiltottnak számító gyógyszert kaptak vagy akik idő előtt kiléptek a vizsgálatból.

A 104. hétre PERR-t elérő betegek aránya szignifikánsan magasabb volt a Benlysta-val kezelt betegek között, mint a placebocsoportban. A fő másodlagos végpontok is szignifikáns előnyt mutattak a Benlysta javára a placebohoz képest (3. táblázat).

3. táblázat: Hatásossági eredmények lupus nephritiszben szenvedő felnőtt betegeknél

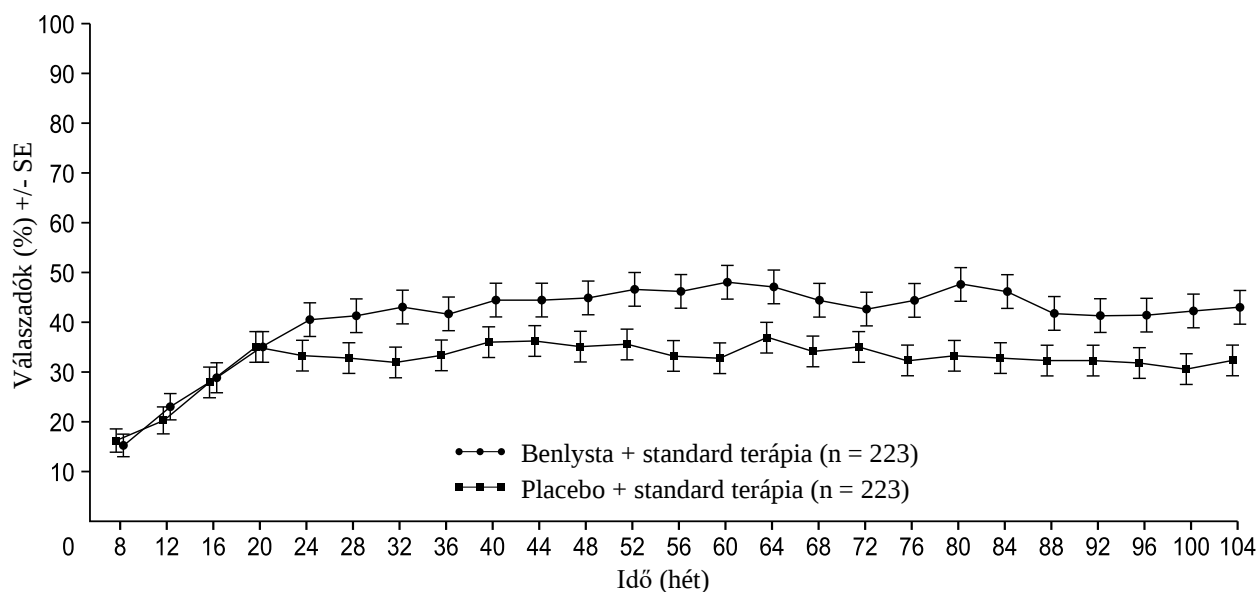
Hatásossági végpont	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/ttkg (n=223)	A placebóval szemben megfigyelt különbség	Esélyhányados (EH)/ relatív hazárd (RH) versus placebo (95%-os CI)	P-érték
PERR a 104. héten¹ Válaszadók	32,3%	43,0%	10,8%	EH 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
A PERR elemei					
Vizeletfehérje–kreatinin- arány ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	EH 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m ² vagy nincs 20%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest	50,2%	57,4%	7,2%	EH 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Nem sikertelen kezelés ³	74,4%	83,0%	8,5%	EH 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR a 104. héten¹ Válaszadók	19,7%	30,0%	10,3%	EH 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
A CRR elemei					
Vizeletfehérje–kreatinin- arány < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	EH 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73 m ² vagy nincs 10%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest	39,9%	46,6%	6,7%	EH 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Nem sikertelen kezelés ³	74,4%	83,0%	8,5%	EH 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR az 52. héten¹ Responderek	35,4%	46,6%	11,2%	EH 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelő idő¹ Betegek százalékos aránya, akinél esemény jelentkezett ²	28,3%	15,7%	-		
Idő az eseményig [relatív hazárd (95%-os CI)]			-	RH 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ A 104. heti PERR volt az elsődleges hatásossági elemzés; az előre megadott tesztelési hierarchiában a 104. heti CRR, az 52. heti PERR és a vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelő idő szerepelt. ² Az elemzésből a halálozásokat kizárva (1 a Benlysta-nál; 2 a placebónál), a vesével kapcsolatos eseményt tapasztaló betegek aránya 15,2% volt a Benlysta-nál, míg 27,4% volt a placebónál (RH = 0,51; 95%-os CI: 0,34; 0,78). ³ Sikertelen kezelés: A protokollban tiltottként feltüntetett gyógyszert szedő beteg.					

A placebohoz képest a Benlysta-csoportban a betegek nagyobb százaléka ért el PERR-t a 24. héttől kezdve, és ezt a kezelési különbséget sikerült fenntartani a 104. hétig. A 12. héttől kezdve a

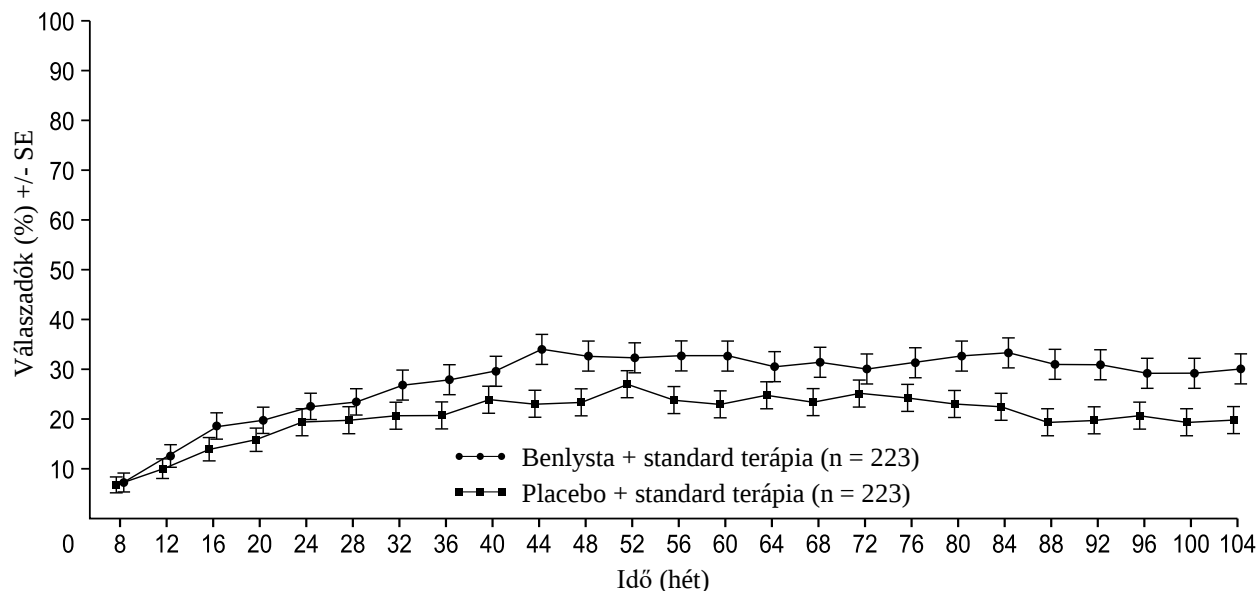
placebóhoz képest a Benlysta-csoportban a betegek nagyobb százaléka ért el CRR-t, és ezt a számbeli különbséget sikerült fenntartani a 104. hétig (2. ábra).

2. ábra: Vizitenkénti válaszarány lupus nephritisben szenvedő felnőtt betegeknél

PERR (elsődleges hatásossági renális válasz)

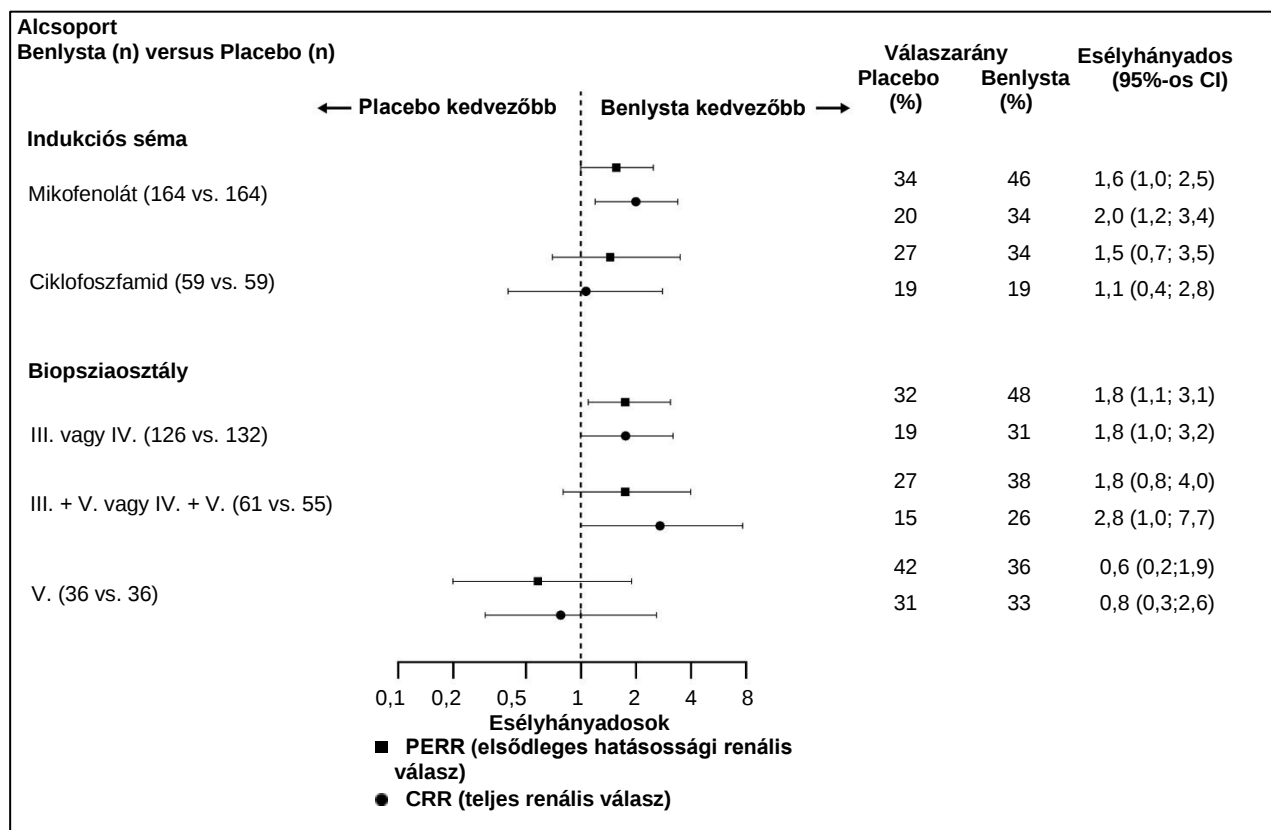


CRR (teljes renális válasz)



A fő hatásossági végpontokat (PERR, CRR, valamint vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelő idő) leíró jellegű alcsoport-elemzésekben vizsgálták meg az indukciós séma szerint (mikofenolát vagy ciklofoszfamid) és biopsziaosztály szerint (III. vagy IV. osztály, III. + V. osztály vagy IV. + V. osztály, vagy V. osztály) (3. ábra).

3. ábra: A PERR és CRR esélyhányadosa a 104. héten az egyes alcsoportokban



Életkor és a rassz

A gyógyszer hatásosságát vagy biztonságosságát illetően nem észleltek különbséget az intravénásan vagy subcutan Benlysta-t kapó ≥ 65 éves SLE-s betegeknél a placebokontrollos vizsgálatok összes betegre vonatkozó adataival összevetve. Azonban a ≥ 65 éves betegek száma (a hatásosság esetében 62 beteg, illetve a biztonságosság esetében 219 beteg) nem elegendő annak meghatározásához, hogy másképp reagálnak-e a gyógyszerre, mint a fiatalabb betegek.

Túl kevés feketebőrű/afro-amerikai beteget vontak be a subcutan Benlysta-val végzett placebokontrollos vizsgálatokba ahhoz, hogy megfelelő következtetéseket lehessen levonni a rassz klinikai eredményekre gyakorolt hatásait illetően.

Intravénásan alkalmazott Benlysta biztonságosságát és hatásosságát vizsgálták feketebőrű betegeknél. A jelenleg rendelkezésre álló adatok a Benlysta 120 mg és 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerforma Alkalmazási előírásában kerülnek bemutatásra.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a subcutan alkalmazott Benlysta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően SLE-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbiakban felsorolt subcutan farmakokinetikai paraméterek 661 vizsgálati alany populációs paramétereinek becslésén alapulnak, akik közül 554 SLE-beteg és 107 egészséges vizsgálati alany volt, és akiket subcutan kaptak Benlysta-t.

Felszívódás

A Benlysta előretöltött injekciós toll és előretöltött fecskendő subcutan injekció formájában kerül beadásra.

A subcutan beadást követően a belimumab biohasznosulása kb. 74% volt. A subcutan alkalmazás során a dinamikus egyensúlyi állapotú expozíció hozzávetőleg 11 hetes subcutan alkalmazás után alakult ki. A belimumab maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) a dinamikus egyensúlyi állapotban 108 µg/ml volt.

Eloszlás

A belimumab hozzávetőleg 5 liter teljes egyensúlyi megoszlási térfogattal (V_{ss}) oszlott el a szövetekben.

Biotranszformáció

A belimumab egy fehérje, amelynél a várható metabolikus út a kis peptidekké és aminosavakká történő lebontás, a mindenütt előforduló proteolitikus enzimek segítségével. Klasszikus biotranszformációs vizsgálatokat nem végeztek.

Elimináció

Subcutan alkalmazást követően a belimumab terminális felezési ideje 18,3 nap volt. Szisztémás clearance-e 204 ml/nap volt.

Lupus nephritis-vizsgálat

Populációs farmakokinetikai elemzést végeztek 224, lupus nephritisben szenvedő felnőtt beteggel, akik 10 mg/ttkg Benlysta-t kaptak intravénásan (a 0., 14. és 28. napon, majd 28 naponta, 104 hétig). A lupus nephritisben szenvedő betegeknek a vesebetegség aktivitása miatt a belimumab-clearance kezdetben magasabb volt, mint amit SLE-vizsgálatokban megfigyeltek; de 24 hétnyi kezelés után és a vizsgálat fennmaradó részében a belimumab-clearance és -expozíció hasonló volt az SLE-s felnőtt betegeknek megfigyeltekhez, akik 10 mg/ttkg belimumabot kaptak intravénásan.

Populációs farmakokinetikai modellezés és szimuláció alapján lupus nephritisben szenvedő felnőtt betegeknek a heti egyszer subcutan beadott 200 mg belimumab átlagos koncentrációja egyensúlyi helyzetben várhatóan hasonló lesz ahhoz, mint amit a 4 hetente 10 mg/ttkg intravénás belimumabbal kezelt lupus nephritisz betegeknek megfigyeltek.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők: Gyermekek és serdülők körében nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok a Benlysta subcutan alkalmazásáról.

Idősek: A Benlysta-t korlátozott számú idős betegnél vizsgálták. A subcutan populációs farmakokinetikai elemzések szerint az életkor nem volt hatással a belimumab expozíciójára. Mindazonáltal, tekintettel a ≥ 65 éves korú betegek kis számára, az életkor hatása nem zárható ki egyértelműen.

Vesekárosodás: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a belimumab farmakokinetikájára. A klinikai fejlesztés alatt a Benlysta-t korlátozott számú, enyhe (kreatinin-clearance [$CrCl$] ≥ 60 és < 90 ml/perc), közepesen súlyos ($CrCl \geq 30$ és < 60 ml/perc) vagy súlyos ($CrCl \geq 15$ és < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő SLE-s betegnél vizsgálták: 121, enyhe vesekárosodásban szenvedő, és 30, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg kapott Benlysta-t subcutan. 770, enyhe vesekárosodásban szenvedő

beteg, 261, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg, és 14, súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg kapott Benlysta-t intravénásan.

Nem észlelték a szisztémás clearance klinikailag jelentős csökkenését a vesekárosodás következtében. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknel dózismódosítás nem javasolt.

Májkárosodás: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a májkárosodás milyen hatással van a belimumab farmakokinetikájára. Az IgG1 molekulákat, mint amilyen a belimumab is, a mindenütt előforduló proteolitikus enzimek bontják, melyek nem csak a májszövetben találhatók, és nem valószínű, hogy a májfunkcióban bekövetkező változások bármilyen hatással vannak a belimumab eliminációjára.

Testtömeg/testtömeg-index (BMI)

A subcutan adagolást követően a testtömeg és a BMI belimumab-expozícióra kifejtett hatása nem tekinthető klinikailag jelentősnek. A testtömegnek nem volt jelentős hatása a hatásosságra és biztonságosságra. Ezért dózismódosítás nem javasolt.

Áttérés az intravénás alkalmazásról a subcutan alkalmazásra

SLE

A négyhetente 10 mg/ttkg intravénás adagolásról a heti 200 mg subcutan adagolásra 1-4 hetes átmeneti időtartam beiktatásával áttérő SLE-s betegeknel az első subcutan dózis előtti belimumab szérumkoncentráció közelített a későbbi subcutan steady-state minimális koncentrációhoz (lásd 4.2 pont).

A populációs farmakokinetikai paraméterekkel végzett szimuláció alapján a heti 200 mg subcutan adagolás esetében a steady-state átlagos belimumab-koncentráció hasonló a 4 hetente intravénásan adott 10 mg/ttkg adagoláséhoz.

Lupus nephritis

A populációs farmakokinetikai szimulációk (lásd 4.2 pont) alapján elmondható, hogy az első 2 intravénás dózis beadása után 1-2 héttel a lupus nephritisben szenvedő betegek, akik 10 mg/ttkg intravénás adagolásról áttérnek heti egyszer 200 mg subcutan adagolásra, várhatóan hasonló átlagos belimumab-szérumkoncentrációval fognak rendelkezni, mint azok a betegek, akiket 10 mg/ttkg belimumabbal kezelnek intravénásan 4 hetente.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokon belimumab intravénás és subcutan alkalmazása a perifériás és a lymphoid szövetben található B-sejtek számának várható csökkenését eredményezte, toxikológiai következmények nélkül.

Reprodukciós vizsgálatokat legfeljebb 21 héten át kéthetente 150 mg/ttkg belimumabot intravénásan kapó vemhes cynomolgus majmokkal végeztek (a humán klinikai expozíció várható maximumának kb. 9-szerese), és nem voltak a belimumab-kezeléssel összefüggésbe hozható direkt vagy indirekt káros hatások a maternális és fejlődési toxicitás vagy a teratogenitás tekintetében.

A kezeléssel összefüggő észlelések az anya- és az újszülött állatok esetében is a B-sejtek számának várható reverzibilis csökkenésére, újszülött majmok esetén az IgM reverzibilis csökkenésére korlátozódtak. A B-sejt szám a felnőtt majmokon a belimumab-kezelés megszüntetése után körülbelül 1 évvel az ellést követően, míg az újszülött majmokon 3 hónapos korukra rendeződött. Az *in utero* belimumab-expozíciónak kitett újszülött állatok IgM-szintje a 6 hónapos korukra állt vissza.

A nőstény- és hímfertilitásra kifejtett hatásokat majmoknál 6 hónapos időtartamú ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, legfeljebb 50 mg/ttkg dózissal végzett belimumab-kezelés esetén, beleértve az 50 mg/ttkg-os dózist is. Az ivarérett állatok hím és női nemzőszerveiben a kezeléssel összefüggésbe hozható változásokat nem észleltek. A nőstények menstruációs ciklusainak informális értékelése nem igazolt a belimumabbal kapcsolatos elváltozásokat.

A belimumab egy monoklonális antitest, ezért genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek. Sem karcinogenitási, sem fertilitási vizsgálatot (hím vagy nőstény állatoknál) nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Arginin-hidroklorid
Hisztidin
Hisztidin-monohidroklorid
Poliszorbát 80
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismert.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egy Benlysta előretöltött fecskendő és előretöltött toll legfeljebb 12 órán át legfeljebb 25 °C-on tárolható. A fecskendőt vagy tollat fénytől védve kell tárolni és meg kell semmisíteni, amennyiben 12 órán belül nem került felhasználásra.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött injekciós toll

1 ml oldat I-es típusú üveg fecskendőben rögzített (rozsdamentes acél) tűvel előretöltött injekciós tollban.

1 vagy 4 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó, vagy 12 db, egyadagos előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (4 db előretöltött injekciós toll 3 csomagban) áll rendelkezésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Előretöltött fecskendő

1 ml oldat I-es típusú üveg fecskendőben rögzített (rozsdamentes acél) tűvel és tűsapkával.

1 db előretöltött fecskendőt és 4 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban áll rendelkezésre.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Benlysta előretöltött injekciós tollal vagy előretöltött fecskendővel való subcutan beadására vonatkozóan részletes útmutatás a betegtájékoztató végén található (lásd Használati útmutató lépésről lépésre).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/003	1 előretöltött injekciós toll
EU/1/11/700/004	4 előretöltött injekciós toll
EU/1/11/700/005	12 (3 × 4) előretöltött injekciós toll (gyűjtőcsomagolás)
EU/1/11/700/006	1 előretöltött fecskendő
EU/1/11/700/007	4 előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. július 13.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

120 mg belimumabot tartalmaz injekciós üvegenként. 80 mg belimumabot tartalmaz feloldás után az oldat milliliterenként.

Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

400 mg belimumabot tartalmaz injekciós üvegenként. 80 mg belimumabot tartalmaz feloldás után az oldat milliliterenként.

A belimumab egy humán monoklonális IgG1 λ antitest, amit rekombináns DNS-technológiával emlős sejtvonalon (NS0) állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Benlysta kiegészítő kezelésként javallott aktív fázisban levő, autoantitest-pozitív szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő 5 éves vagy annál idősebb betegeknek, amikor a standard terápia ellenére a betegség magas aktivitást mutat (pl. anti-dsDNS-pozitivitás és alacsony komplementszint) (lásd 5.1 pont).

A Benlysta immunszuppresszív háttérkezelésekkel kombinálva javallott aktív fázisban lévő lupus nephritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Benlysta-kezelés megkezdését és annak felügyeletét az SLE diagnózisában és kezelésében jártas orvosnak kell végeznie. A Benlysta infúziót az infúziós kezelések beadására kiképzett egészségügyi szakembernek kell beadnia.

A Benlysta alkalmazása súlyos, illetve életveszélyes túlérzékenységi reakciókat és infúziós reakciókat okozhat. A betegek akut túlérzékenységi tüneteinek kialakulását jelentették néhány órával az infúzió

beadását követően. Klinikailag jelentős reakciók kiújulását is megfigyelték a tünetek kezdeti megfelelő kezelését követően (lásd 4.4 és 4.8 pont). A Benlysta beadását ezért olyan környezetben kell elvégezni, ahol az ilyen reakciók kezelésének eszközei azonnal rendelkezésre állnak. A betegeknek legalább az első 2 infúziót követően hosszabb időtartamú (néhány óra) klinikai megfigyelés alatt kell maradniuk, figyelembe véve a késői reakció lehetőségét.

A Benlysta-val kezelt betegeket tájékoztatni kell a súlyos, illetve életveszélyes túlérzékenység lehetséges kockázatáról, valamint késői kialakulásának, illetve a tünetek kiújulásának lehetőségéről. A betegtájékoztatót a Benlysta minden egyes alkalmazásánál a beteg rendelkezésére kell bocsátani (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A Benlysta infúzió előtt alkalmazható premedikáció, amely antihisztamint tartalmaz, lázcsillapítóval együtt vagy anélkül (lásd 4.4 pont).

SLE-ben vagy aktív lupus nephritisben szenvedő beteg esetében az ajánlott adagolási séma: 10 mg/ttkg Benlysta a 0., a 14. és a 28. napon, majd ezt követően 4 hetes időközönként. A beteg állapotát folyamatosan ellenőrizni kell.

SLE-ben szenvedő betegeknél fontolóra kell venni a Benlysta-kezelés leállítását, ha 6 hónapig tartó kezelés után nem tapasztalható javulás a betegségben.

Aktív lupus nephritisben szenvedő betegeknél a Benlysta-t az indukciós kezelés során kortikoszteroidokkal és mikofenoláttal vagy ciklofoszfamiddal, illetve a fenntartó kezelés során mikofenoláttal vagy azatioprinnel kombinálva kell alkalmazni.

Áttérés az intravénás alkalmazásról a subcutan alkalmazásra

SLE

Az intravénás alkalmazásról subcutan alkalmazásra való áttéréskor az első subcutan injekciót az utolsó intravénás dózis után 1–4 héttel kell beadni az SLE-s betegeknek (lásd 5.2 pont).

Lupus nephritis

Ha egy lupus nephritisben szenvedő beteget az intravénás Benlysta-kezelésről subcutan alkalmazásra állítanak át, az első subcutan injekcióként alkalmazott 200 mg-os dózist az utolsó intravénás dózis után 1–2 héttel kell beadni. Ez az áttérés megtörténhet bármikor, miután a beteg megkapta az első 2 intravénás dózist (lásd 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Korlátozott számú adat áll csak rendelkezésre ≥ 65 éves betegekre vonatkozóan (lásd 5.1 pont). Ezért a Benlysta-t idős betegek esetében óvatosan kell alkalmazni. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A belimumabbal korlátozott számú, vesekárosodásban szenvedő SLE-s betegnél végeztek vizsgálatot. A rendelkezésre álló adatok alapján nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mindazonáltal, az adatok hiánya miatt óvatosság ajánlott a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A Benlysta-val májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek speciális vizsgálatokat. Májkárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

SLE

Az ajánlott adagolási rend 5 éves és annál idősebb gyermekek esetében 10 mg/ttkg Benlysta a 0., 14., és 28. napon, majd ezt követően 4 hetes időközönként.

A Benlysta biztonságosságát és hatásosságát 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Lupus nephritis

A Benlysta biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, súlyos aktív lupus nephritisben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Benlysta intravénás infúzió formájában alkalmazandó, a beadás előtt fel kell oldani és fel kell hígítani. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására, hígítására és tárolására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Benlysta-t 1 óra alatt kell beadni.

A Benlysta-t tilos intravénás bolusban beadni.

Az infúzió sebessége csökkenthető, vagy beadása megszakítható, ha a betegnél infúziós reakció lép fel. Az infúziót azonnal le kell állítani, ha a betegnél potenciálisan életet veszélyeztető mellékhatás alakul ki (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A Benlysta-t az alábbi, felnőtt és gyermekgyógyászati betegcsoportokban nem vizsgálták, ezért alkalmazása náluk nem ajánlott:

- súlyos, aktív, központi idegrendszeri lupus (lásd 5.1 pont),
- HIV-fertőzés,
- korábban lezajlott vagy aktuálisan fennálló hepatitis B- vagy C-fertőzés,
- hypogammaglobulinaemia (IgG < 400 mg/dl) vagy IgA-hiány (IgA < 10 mg/dl),
- a kórtörténetben szereplő, létfontosságú szerveket érintő transzplantáció, hemopoetikus őssejt/sejt/csontvelő-transzplantáció vagy vesetranszplantáció.

Egyidejű alkalmazás B-sejt elleni célzott terápiával

A rendelkezésre álló adatok nem támogatják a rituximab és a Benlysta együttes alkalmazását SLE-s betegeknek (lásd 5.1 pont). Óvatosan kell eljárni Benlysta és más, B-sejt elleni célzott terápia egyidejű alkalmazásakor.

Infúziós reakciók és túlérzékenység

A Benlysta alkalmazásakor túlérzékenységi reakciók és infúziós reakciók fordulhatnak elő, amelyek súlyosak és halálos kimenetelűek is lehetnek. Súlyos reakció esetén a Benlysta adását meg kell szakítani, és a megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont). A túlérzékenységi reakciók kockázata az első két infúziónál a legnagyobb; azonban a kockázatot minden beadott infúzió esetében figyelembe kell venni. A kórtörténetben szereplő többszörös gyógyszerallergia vagy jelentős túlérzékenység esetén a beteg kockázata fokozottabb lehet.

A Benlysta infúzió előtt alkalmazható premedikáció, amely antihisztamint tartalmaz, lázcsillapítóval együtt vagy anélkül. Nem áll rendelkezésre kellő ismeret annak megállapítására, hogy a premedikáció csökkenti-e az infúziós reakciók gyakoriságát vagy súlyosságát.

A klinikai vizsgálatokban a felnőtt betegek mintegy 0,9%-át érintették a súlyos infúziós és túlérzékenységi reakciók, és ezek közé tartozott az anafilaxiás reakció, a bradycardia, a hypotensio, az angio-oedema és a dyspnoe. Az infúziós reakciók az első két infúzió alatt gyakrabban fordultak elő, és a további infúziók során csökkenő tendenciát mutattak (lásd 4.8 pont). A betegek akut túlérzékenységi tüneteinek kialakulását jelentették néhány órával az infúzió beadását követően. Klinikailag jelentős reakciók kiújulását is megfigyelték a tünetek kezdeti megfelelő kezelését követően (lásd 4.2 és 4.8 pont). A Benlysta beadását ezért olyan környezetben kell elvégezni, ahol az ilyen reakciók kezeléséhez szükséges eszközök azonnal rendelkezésre állnak. A betegeknek legalább az első 2 infúziót követően hosszabb időtartamú (néhány órák) klinikai megfigyelés kell maradniuk, figyelembe véve a késői reakció lehetőségét. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy túlérzékenységi reakciók kialakulása lehetséges az infúzió beadásának napján vagy néhány nappal később is, és tájékoztatni kell őket a lehetséges jelekről és tünetekről, valamint a kiújulás lehetőségéről. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy azonnal forduljanak orvosi segítségért, ha e tünetek bármelyikét észlelik. A beteg tájékoztatást a Benlysta minden egyes alkalmazásánál a beteg rendelkezésére kell bocsátani (lásd 4.2 pont).

Késői típusú, nem akut túlérzékenységi reakciókat is megfigyeltek, köztük olyan tüneteket, mint pl. a bőrkiütés, az émelygés, a fáradtság, a myalgia, a fejfájás és az arcödéma.

Fertőzések

Hatásmechanizmusa révén a belimumab növelheti a fertőzések, köztük az opportunisták fertőzések kialakulásának kockázatát a lupusban szenvedő felnőtt és gyermekkorú betegeknél, és a fiatalabb gyermekeknél fokozott a kockázat. Kontrollált klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések incidenciája hasonló volt a Benlysta- és a placebocsoportokban, halálos kimenetelű fertőzés (pl. pneumonia és sepsis) azonban gyakrabban fordult elő a Benlysta-kezelésben részesülőknél, mint a placebót kapóknál (lásd 4.8 pont). Pneumococcus elleni vakcináció mérlegelendő a Benlysta-kezelés megkezdése előtt. Benlysta-kezelés nem indítható el olyan betegnél, akinél aktív, súlyos fertőzés áll fenn (beleértve a súlyos, krónikus fertőzéseket is). Az orvosnak körültekintőnek kell lennie, és gondosan értékelnie kell, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e a kockázatait, amikor Benlysta alkalmazását mérlegeli olyan beteg esetében, akinek a kórtörténetében rekurrens infekció szerepel. Az orvosoknak tanácsolniuk kell a betegeknek, hogy fertőzőes tünetek jelentkezése esetén keressék fel háziorvosukat. A Benlysta-kezelés alatt kialakuló fertőzés esetén a betegek szoros monitorozása szükséges és gondosan mérlegelni kell az immunosuppresszív kezelés – beleértve a Benlysta-kezelés is – megszakítását, amíg a fertőzés megszűnik. A Benlysta alkalmazásának kockázata aktív vagy látens tuberculosiban szenvedő betegeknél nem ismert.

Depresszió és öngyilkossági késztetés

Kontrollált intravénás és subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatok során a Benlysta-t kapó betegek esetében gyakrabban jelentettek pszichiátriai rendellenességeket (depresszió, öngyilkossági gondolatok és késztetés, beleértve az öngyilkosságot is) (lásd 4.8 pont). A Benlysta-kezelés megkezdése előtt az orvosnak fel kell mérnie a depresszióra és az öngyilkosságra vonatkozó

kockázatot, figyelembe véve a beteg kórtörténetét és az aktuális pszichiátriai állapotát, és a kezelés alatt is folyamatosan monitorozni kell a beteget. Az orvosnak tájékoztatnia kell a betegeket (és adott esetekben a gondozóját), hogy lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal új vagy rosszabbodó pszichiátriai tünetek esetén. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen tünetek jelentkeznek, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

A Benlysta-kezeléssel kapcsolatban súlyos, akár életveszélyes vagy halálos kimenetelű, bőrt érintő, súlyos mellékhatásokról – Stevens–Johnson szindrómáról (SJS) és toxicus epidermalis necrolysisről (TEN) – számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell az SJS- és a TEN-okozta jelekről és tünetekről, valamint szorosan monitorozni kell őket, hogy jelentkeznek-e náluk bőrreakciók. Ha ilyen reakciókra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, a Benlysta alkalmazását azonnal le kell állítani, és másik megfelelő kezelést kell fontolóra venni. Ha a betegnél a Benlysta alkalmazása során SJS vagy TEN alakult ki, a beteget a továbbiakban tilos bármikor újra kabotegravirral kezelni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Az SLE Benlysta-kezelése mellett progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML) jelentettek. Az orvosoknak különösen figyelniük kell azokra a PML-re utaló tünetekre, amelyeket a betegek esetleg nem észlelnek (pl. kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek vagy jelek). A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell minden új vagy súlyosbodó tünetet vagy panaszt, és ha ilyen tünetek/panaszok jelentkeznek, mérlegelni kell a neurológussal történő konzultációt, illetve a PML-re vonatkozó megfelelő, klinikailag indokolt diagnosztikus vizsgálatok elvégzését. PML gyanúja esetén a PML kizárásáig az immunuszuppresszív terápiát – ide tartozik a Benlysta is – fel kell függeszteni. Ha a PML megerősítésre kerül, az immunuszuppresszív terápiát – ide tartozik a Benlysta is – le kell állítani.

Immunizáció

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák a Benlysta-val egyidejűleg, illetve az azt megelőző 30 napban nem adhatók, mivel a klinikai biztonságosságot nem igazolták. Fertőzéseknek az élő vírust tartalmazó vakcinákkal oltott személyről a Benlysta-val kezelt betegre történő másodlagos átviteléről nem állnak rendelkezésre adatok.

A belimumab hatásmechanizmusából eredően megzavarhatja az immunizációra adott választ. Ugyanakkor egy kisebb vizsgálatban, amelyben egy 23-valens pneumococcus oltásra adott választ értékelték, a Benlysta-t kapó SLE-betegeknél a különböző szerotípusokra adott teljes immunválasz hasonló volt, mint az oltás idején standard immunuszuppresszív kezelésben részesült betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy következtetéseket lehessen levonni más vakcinákra adott válaszokra vonatkozóan.

Korlátozott számú adat arra utal, hogy a Benlysta nincs jelentős hatással az alkalmazását megelőző immunizáció kapcsán fellépő protektív immunválasz fenntartásának képességére. Egy alvizsgálatban, a betegek egy kis csoportjában, akik korábban tetanus, pneumococcus vagy influenzaoltást kaptak, a Benlysta-kezelés után protektív szintű titer fennmaradását állapították meg.

Malignus és limfoproliferatív betegségek

Az immunmoduláns gyógyszerek, beleértve a Benlysta-t is, növelhetik a malignus betegségek kockázatát. Körültekintően kell eljárni, amikor olyan betegek Benlysta-val történő kezelését mérlegelik, akiknek kórtörténetében malignitás szerepel, illetve akkor, ha a kezelés folytatását mérlegelik olyan betegeknél, akiknél rosszindulatú folyamatok fejlődtek ki. Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegeknél, akiknek az elmúlt 5 éven belül malignus daganatuk volt, kivéve azokat, akiknek basalsejtes vagy squamosus sejtes bőrrákjuk vagy méhnyakrákjuk van, amelyet teljesen kimetszettek vagy megfelelően kezeltek.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

In vivo gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatokat nem végeztek. Egyes CYP450 enzimek termelődését csökkentik egyes citokinek krónikus gyulladások során megemelkedett mennyiségei. Nem ismert, hogy a belimumab esetlegesen közvetetten modulálja-e ezeket a citokineket. Nem zárható ki annak kockázata, hogy a belimumab közvetetten csökkenti a CYP-aktivitást. A belimumab-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor meg kell fontolni azoknak a betegeknek a terápiás monitorozását, akiket szűk terápiás indexű CYP-szubsztrátokkal kezeltek, és ahol az adagolást egyénileg határozták meg (pl. warfarin).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Benlysta-kezelés alatt, és legalább 4 hónapig az utolsó kezelést követően.

Terhesség

A Benlysta terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A várható farmakológiai hatások, azaz a B-sejtek számának csökkenése mellett a majmokkal végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatást a reproduktív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Benlysta nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a várható előny indokolja a magzatot érintő várható kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Benlysta kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve felszívódik-e szisztémásan lenyelés után. Mindazonáltal, a kéthetente 150 mg/ttkg-ot kapó nőtény majmok tejéből a belimumab kimutatható volt.

Tekintettel arra, hogy az anyai antitestek (IgG) kiválasztódnak az anyatejbe, ajánlott dönteni arról, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Benlysta-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A belimumab humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincs adat. Állatkísérletekben a hím és nőtény termékenységre gyakorolt hatást formálisan nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. A belimumab farmakológiájából nem lehet a fenti tevékenységeket hátrányosan befolyásoló hatásokra következtetni. A kezeltek klinikai állapotát, valamint a Benlysta mellékhatás profilját számításba kell venni, amikor a beteg döntéshozatalt, motoros vagy kognitív készséget igénylő feladatok elvégzéséhez szükséges képességét megítélik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A felnőtt betegekre vonatkozó biztonságossági profil összefoglalása

A belimumab biztonságosságát SLE-s betegeknél három, forgalombahozatali engedélyezés előtti, placebokontrollos intravénás és egy azt követő regionális placebokontrollos intravénás, egy placebokontrollos subcutan, valamint két forgalomba hozatal utáni, placebokontrollos intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatban értékelték, aktív lupus nephritiszben szenvedő betegeknél pedig egy placebokontrollos intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatban értékelték.

Az alábbi táblázatban ismertetett adatok három forgalombahozatali engedélyezés előtti vizsgálat azon 674 SLE-es betegéből, valamint az ezt követő placebokontrollos vizsgálat azon 470 SLE-s betegéből származnak, akik intravénásan kapták a Benlysta-t (10 mg/ttkg, 1 órás időtartamon át a 0., 14., 28. napon, majd utána minden 28. napon 52 héten át adva), illetve 556 SLE-s beteg subcutan adott Benlysta-expozíciójából származnak (200 mg hetente egyszer, legfeljebb 52 héten át). A közölt biztonságossági adatok tartalmazzák néhány, 52 hétnél hosszabb ideig kezelt SLE-s betegről származó adatot is. Az adatok között szerepelnek olyanok is, amelyek 224, aktív lupus nephritiszben szenvedő beteg intravénás Benlysta-expozíciójából származnak (10 mg/ttkg, legfeljebb 104 héten át). A forgalomba hozatalt követően jelentett adatok is szerepelnek az alábbiakban

A betegek többsége egyidejűleg egyet vagy többet kapott az alábbi, SLE-ben alkalmazott kezelések közül is: kortikoszteroidok, immunmoduláns gyógyszerek, malária ellenes készítmények, nem-szteroid gyulladásgátlók.

A Benlysta-val kezelt betegek 84%-ánál, míg a placebóval kezelték 87%-ánál jelentettek mellékhatásokat. A leggyakrabban jelentett mellékhatás (mely a Benlysta-val kezelt és a standard terápiában részesült SLE-s betegek $\geq 5\%$ -ánál, és $\geq 1\%$ -kal nagyobb gyakorisággal fordult elő a placebóhoz képest) a nasopharyngitis volt. Azon betegek aránya, akik a mellékhatások miatt hagyták abba a kezelést, 7% volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 8% a placebót kapóknál.

A leggyakrabban jelentett (a Benlysta-val plusz standard terápiával kezelt aktív lupus nephritiszben szenvedő betegek több mint 5%-ánál jelentkező) mellékhatások a következők voltak: felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés és herpes zoster. Azon betegek aránya, akik a mellékhatások miatt hagyták abba a kezelést, 12,9% volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 12,9% a placebót kapóknál.

Bőrt érintő súlyos mellékhatások: Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS) és toxicus epidermalis necrolýsról (TEN) számoltak be a Benlysta-kezeléssel kapcsolatban (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a következők:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nem ismert	a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A megadott gyakoriság a bármely gyógyszerformával tapasztalt közül a legmagasabb.

Szervrendszer szerinti osztályozás	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések ¹	Nagyon gyakori	Bakteriális fertőzések, mint például bronchitis, húgyúti fertőzés
	Gyakori	Vírusos gastroenteritis, pharyngitis, nasopharyngitis, vírusos felső légúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók ²
	Nem gyakori	Anafilaxiás reakció
	Ritka	Késői típusú, nem akut túlérzékenységi reakciók
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Depresszió
	Nem gyakori	Öngyilkos viselkedés, öngyilkos gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Migrén
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés, hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	A beadás helyén jelentkező helyi reakciók ³ , urticaria, bőrkíütés
	Nem gyakori	Angio-oedema
	Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók ² , láz

¹ További információkért lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” és a 4.4 „Fertőzések” pontot.

² A „túlérzékenységi reakciók” több megnevezést foglal magába, beleértve az anafilaxiát, és számos tünet formájában nyilvánulhat meg, úgymint hypotensio, angio-oedema, urticaria vagy egyéb bőrkíütés, viszketés, nehézlégzés. Az „infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók” több entitást foglal magába, és számos tünet formájában nyilvánulhat meg, úgymint bradycardia, myalgia, fejfájás, bőrkíütés, urticaria, láz, hypotensio, hypertensio, szédülés és arthralgia. A tünetek átfedése miatt nem lehet minden esetben különbséget tenni a túlérzékenységi reakciók és az infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók között.

³ Csak a subcutan gyógyszerformára érvényes.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alább ismertetett adatok az intravénás adagolással végzett három, forgalombahozatali engedélyezés előtti klinikai vizsgálat (csak a 10 mg/ttkg intravénás dózis esetében) és a subcutan adagolással végzett klinikai vizsgálatok összesített adatain alapulnak. A „Fertőző betegségek”-re és a „Pszichiátriai kórképek”-re vonatkozó információk a forgalomba hozatal utáni vizsgálat adatait is tartalmazzák.

Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók és túlérzékenység: Infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciókat és túlérzékenységi reakciókat általában a beadás napján figyeltek meg, de akut túlérzékenységi reakciók felléphetnek a beadás után néhány nappal is. Azoknál a betegeknél magasabb lehet a kockázat, akik kórtörténetében többszörös gyógyszerallergia vagy jelentős túlérzékenységi reakció fordult elő.

Az intravénás alkalmazás utáni 3 napon belül fellépő infúziós reakciók és a túlérzékenységi reakciók előfordulása a kezelés ideje alatt, illetve az infúzió beadásának napján a Benlysta-val kezelt csoportban 12%, a placebót kapóknál 10% volt, a kezelés tartós felfüggesztése pedig sorrendben 1,2%, illetve 0,3% esetében vált szükségessé.

Fertőzések: A gyógyszerengedélyezés előtti intravénás és subcutan SLE-s vizsgálatokban a fertőzések teljes incidenciája 63% volt mind a Benlysta-val kezelt, mind placebót kapók csoportjában. A Benlysta-val kezelt betegek legalább 3%-ánál, és a placebóval kezeltékhez képest legalább 1%-kal gyakrabban előforduló fertőzések a következők voltak: vírusos felső légúti fertőzés, bronchitis és bakteriális húgyúti fertőzés. A Benlysta-val vagy placebóval kezelt betegek egyaránt 5%-ánál fordult elő súlyos fertőzés, ezek közül 0,4% súlyos opportunista fertőzés volt a Benlysta-val kezeltéknél, illetve 0% a placebót kapók csoportjában. A kezelés megszakításához vezető fertőzés a Benlysta-val kezelt betegek 0,7%-ánál, míg a placebóval kezelték 1,5%-ánál fordult elő. Némelyik fertőzés súlyos vagy halálos kimenetelű volt.

A SLE-s gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt fertőzésekre vonatkozó információra vonatkozóan lásd a Gyermekek és serdülők pontot alább.

A lupus nephritisben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a betegek standard terápiát kaptak háttérkezelésként (lásd 5.1 pont), és a fertőzések teljes incidenciája 82% volt a Benlysta-val kezelt csoportban, míg 76% volt a placebót kapók csoportjában. Súlyos fertőzés a Benlysta-val kezelt betegek 13,8%-ánál, míg a placebót kapó betegek 17%-ánál lépett fel. Halálos kimenetelű fertőzés a Benlysta-val kezelt betegek 0,9%-ánál (2/224), a placebót kapó betegek szintén 0,9%-ánál (2/224) lépett fel.

Egy randomizált, kettős vak, 52 hetes, forgalomba hozatal követő biztonságossági SLE-s vizsgálatban (BEL115467), ami a mortalitást és a specifikus mellékhatásokat értékelte felnőtteknél, súlyos fertőzés a Benlysta-kezelésben (10 mg/ttkg intravénásan) részesülő betegek 3,7%-ánál alakult ki, míg a placebokezelésben részesülők 4,1%-ánál. Halálos kimenetelű fertőzés (pl. pneumonia és sepsis) azonban a Benlysta-kezelést kapók 0,45%-ánál (9/2002), míg a placebóval kezelték 0,15%-ánál (3/2001) fordult elő, miközben az ösztörtalitás incidenciája 0,50% (10/2002), illetve 0,40% (8/2001) volt ugyanebben a sorrendben. A halálos fertőzések többségét a Benlysta-kezelés első 20 hete során figyelték meg.

Pszichiátriai kórképek: A forgalombahozatali engedélyezés előtti, intravénás adagolással végzett SLE-s klinikai vizsgálatokban a 10 mg/ttkg Benlysta-t kapó betegek 1,2%-ánál (8/674), illetve a placebót kapó betegek 0,4%-ánál (3/675) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatásokat. Súlyos depressziót a 10 mg/ttkg Benlysta-t kapó betegek 0,6%-ánál (4/674), illetve a placebót kapó betegek 0,3%-ánál (2/675) jelentettek. A Benlysta-val kezelt betegeknél két öngyilkosság fordult elő (beleértve egy, 1 mg/ttkg Benlysta-t kapó beteget).

Egy forgalomba hozatal utáni, Benlysta-val végzett SLE-s klinikai vizsgálatban a Benlysta-t kapó betegek 1,0%-ánál (20/2002), illetve a placebót kapó betegek 0,3%-ánál (6/2001) jelentettek súlyos

pszichiátriai mellékhatásokat. Súlyos depressziót a Benlysta-t kapó betegek 0,3%-ánál (7/2002), illetve a placebót kapó betegek < 0,1%-ánál (1/2001) jelentettek. A súlyos öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés, illetve az öngyilkos szándék nélküli önkárosítás összesített előfordulási gyakorisága 0,7% (15/2002) volt a Benlysta-t kapó csoportban, míg 0,2% (5/2001) a placebocsoportban. Öngyilkosságot nem jelentettek egyik csoportból sem.

A fent említett, intravénás adagolással végzett SLE-s vizsgálatokból nem zárták ki azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében szerepelt pszichiátriai kórkép.

A subcutan adagolással végzett SLE-s klinikai vizsgálatban, amelyből kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében szerepelt pszichiátriai kórkép, a Benlysta-t kapó betegek 0,2%-ánál (1/556) jelentettek súlyos pszichiátriai mellékhatást, míg a placebót kapó betegeknél nem jelentettek ilyen mellékhatást. Egyik csoportban sem volt súlyos depresszióhoz kötődő mellékhatás vagy öngyilkosság.

Leukopenia: Az SLE-ben szenvedő betegek Benlysta-val kezelt csoportban 3%, a placebót kapók csoportjában 2% volt a mellékhatásként jelentett leukopenia előfordulása.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: A placebóval kezeltékhez, illetve a normál testtömegűekhez [testtömeg index (BMI) $\geq 18,5 - \leq 30 \text{ kg/m}^2$] képest az intravénásan adott Benlysta-val kezelt túlsúlyos (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) SLE-s betegeknél gyakrabban fordult elő hányinger, hányás és hasmenés. A túlsúlyos betegeknél előforduló gastrointestinalis mellékhatások nem voltak súlyosak.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatásprofil gyermekek és serdülők esetén egy 52 hetes placebokontrollos vizsgálat biztonságossági adatain alapul, amiben 53 (6 és 17 éves kor közötti) SLE-ben szenvedő beteg kapott Benlysta-t (10 mg/ttkg intravénásan, a 0., 14., 28. napon, majd utána 28 naponta, az egyéb együttes kezelések mellett). Nem figyeltek meg új gyógyszerbiztonságossági szignálokat a 12 éves és afeletti korú gyermekek és serdülők körében (n = 43). A 12 évesnél fiatalabb gyermekekre (n = 10) vonatkozó biztonságossági adatok száma korlátozott.

Fertőzések

5–11 éves korcsoport: Fertőzést a Benlysta-t kapó 10 beteg közül 8-nál, a placebót kapó 3 beteg közül 3-nál jelentettek, illetve súlyos fertőzést a Benlysta-t kapó 10 beteg közül 1-nél, a placebót kapó 3 beteg közül 2-nél jelentettek (lásd 4.4 pont).

12–17 éves korcsoport: Fertőzést a Benlysta-t kapó 43 beteg közül 22-nél, a placebót kapó 37 beteg közül 25-nél jelentettek, illetve súlyos fertőzést a Benlysta-t kapó 43 beteg közül 3-nál, a placebót kapó 37 beteg közül 3-nél jelentettek. A nyílt, kiterjesztett fázisban egy halálos kimenetelű fertőzés fordult elő egy Benlysta-t kapó betegnél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Benlysta túlادagolására vonatkozóan kevés a klinikai tapasztalat. A túlادagolási esetekkel összefüggésben jelentett mellékhatások összhangban vannak a belimumab esetében várhatókkal.

Két, legfeljebb 20 mg/ttkg-os dózist adva 21 napos különbséggel intravénás infúzióban, embereknél a mellékhatások előfordulási gyakoriságában, illetve súlyosságában nem figyeltek meg növekedést az 1, 4 vagy 10 mg/ttkg dózisokhoz képest.

Véletlen túlادagolás esetén a betegeket gondosan meg kell figyelni, és szükség esetén szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressansok, monoclonális antitestek, ATC-kód: L04AG04

Hatásmechanizmus

A belimumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest, ami a szolubilis humán B-lymphocyt-stimulátor proteinre (BLyS, vagy más néven BAFF, ill. TNFSF13B) specifikus. A belimumab megakadályozza a szolubilis BLyS (B-sejt-túlélési faktor) kötődését a B-sejteken levő receptoraihoz. A belimumab nem közvetlenül, hanem a BLyS megkötésével kapcsolódik a B-sejtekhez. A belimumab gátolja a B-sejtek túlélését, köztük az autoreaktív B-sejteket, és csökkenti a B-sejtek immunglobulint termelő plazmasejteké történő differenciálódását.

SLE-ben és más autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél a BLyS-szint megemelkedik. Összefüggés van az SLE-betegség aktivitása és a BLyS plazmaszintje között. A BLyS szintjének relatív szerepe az SLE patofiziológiájában nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A klinikai vizsgálatok során a biomarkerek megváltozását figyelték meg intravénás Benlysta alkalmazás esetén. Hypergammaglobulinaemiában szenvedő felnőtt SLE-s betegek esetében a Benlysta-val kezelték 49%-ánál, míg a placebóval kezelték 20%-ánál figyelték meg az IgG-szintek normalizálódását az 52. héten.

Azoknál az SLE-s betegeknél, akiknél anti-dsDNS-antitestek voltak kimutathatók, az 52. héten a Benlysta-val kezelt betegek 16%-a anti-dsDNS negatívvá vált, míg a placebóval kezeltéknél ez az arány 7% volt.

Alacsony komplementszinttel rendelkező SLE-s betegeknél az 52. hétre a C3 és C4 normalizálódását a Benlysta-val kezelt betegek 38% és 44%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 17% és 18%-ánál figyelték meg.

A foszfolipid-ellenes antitestek közül csak a kardiolipin-ellenes antitesteket mérték. Az 52. héten a kardiolipin-ellenes IgA antitest 37%-os ($p = 0,0003$), a kardiolipin-ellenes IgG antitest 26%-os ($p = 0,0324$), továbbá a kardiolipin-ellenes IgM antitest 25%-os ($p = \text{NS}, 0,46$) csökkenését figyelték meg.

A folyamatban lévő intravénás belimumab-kezelés alatt egy hosszú távú, nem kontrollos, kiterjesztéses vizsgálat során követték az SLE-s betegeknél a B-sejtszámot (beleértve a naiv, a memória és az aktivált B-sejteket illetve a plazmasejteket is), valamint az IgG-szintek változásait. Hét és fél év kezelést követően (beleszámítva a 72 hetes fő vizsgálatot is), a különböző B-sejt alcsoportoknál a sejtszám jelentős és tartós csökkenését figyelték meg, ami a naiv B-sejtek esetében 87%-os, a memória B-sejtek esetében 67%-os, az aktivált B-sejtek esetében 99%-os, míg a plazmasejtszámok esetében 92%-os medián csökkenést jelentett a több mint 7 éves kezelést követően). Hozzávetőleg 7 év után az IgG-szintek 28%-os medián csökkenését észlelték, egyúttal a résztvevők 1,6%-ánál az IgG-szintek 400 mg/dl alá történő csökkenését tapasztalták. A vizsgálat időtartama alatt a jelentett nemkívánatos események előfordulási gyakorisága általánosságban változatlan vagy csökkenő volt.

Aktív lupus nephritisben szenvedő betegeknél a Benlysta- (10 mg/ttkg intravénásan) vagy placebokezelés után emelkedést észleltek a szérum-IgG-szintekben, amihez csökkent proteinuria

társult. A placebohoz viszonyítva kisebb emelkedést figyeltek meg a szérum-IgG-szintekben a Benlysta-csoport esetében, ahogy ez a belimumab ismert hatásmechanizmusa alapján várható is volt. Az IgG értékében a kiinduláshoz képest a 104. hétig bekövetkező növekedés százalékos értékének mediánja 17% volt a Benlysta-csoportban, míg 37% volt a placebocsoport esetében. Az autoantitestek csökkenése, a komplement szint növekedése, valamint a keringésben lévő összes B-sejt és B-sejt-alcsoport csökkenése hasonló volt, mint az SLE-s vizsgálatok esetében.

Egy SLE-s gyermekek és serdülők (6–17 éves) körében végzett vizsgálatban a farmakodinámiás válasz összhangban volt a felnőttekre vonatkozó adatokkal.

Immunogenitás

A neutralizáló antitestek és a nem specifikus gyógyszer-ellenes antitestek (anti-drug antibody, ADA) kimutatására szolgáló tesztek szenzitivitását az összegyűjtött mintákban az aktív gyógyszer jelenléte korlátozza. A neutralizáló antitestek és a nem specifikus gyógyszer-ellenes antitestek tényleges előfordulása a klinikai vizsgálati populációban ezért nem ismert. A két, felnőttekkel végzett III. fázisú vizsgálatban a 10 mg/ttkg-mal kezelt csoportban az 563 beteg közül 4 (0,7%) esetében, az 1 mg/ttkg-mal kezelt csoportban az 559 beteg közül 27 (4,8%) esetében volt igazolható a belimumab elleni antitestek tartós jelenléte. A III. fázisú SLE-s vizsgálatokban a tartósan pozitív betegeknél a placebocsoportban 1/10 (10%), az 1 mg/ttkg csoportban 2/27 (7%) és a 10 mg/ttkg csoportban 1/4 (25%) esetben figyeltek meg infúziós reakciókat az adagolás napján. Ezek az infúziós reakciók egyike sem volt komoly, súlyosságukat tekintve enyhétől közepesen súlyosak fordultak elő. Néhány ADA-val rendelkező beteg súlyos mellékhatásokról számolt be. Az infúziós reakciók gyakorisága a tartósan pozitív kezelteknél összehasonlítható volt az ADA-negatív betegek arányával, ami a placebocsoportban 75/552 (14%), az 1 mg/ttkg-os csoportban 78/523 (15%), míg a 10 mg/ttkg-os csoportban 83/559 (15%) volt.

A lupus nephritisben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban, ahol 224 beteg kapott 10 mg/ttkg Benlysta-t intravénásan, nem észlelték anti-belimumab-antitestek megjelenését.

Egy SLE-s gyermekek és serdülők (6–17 éves) körében végzett vizsgálatban (n = 53) a betegek közül senkinél sem termelődtek belimumab elleni antitestek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

SLE

Intravénás infúzió felnőtteknél

Az intravénásan alkalmazott Benlysta hatásosságát két, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 1684, az American College of Rheumatology (ACR) kritériumrendszere alapján klinikailag diagnosztizált SLE-s betegnél. A betegeknek aktív SLE-betegségük volt, definíció szerint szűréskor a SELENA-SLEDAI (SELENA = Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) pontrendszer szerinti érték ≥ 6 , és az anti-nukleáris antitest (ANA) teszt eredménye pozitív (ANA titer $\geq 1:80$ és/vagy pozitív anti-dsDNA ≥ 30 E/ml) volt. A betegeket stabil SLE kezelési séma szerint kezelték, amely kortikoszteroidokat, malária elleni készítményeket, NSAID-okat vagy más immunszuppresszív szereket tartalmazott (monoterápiában vagy kombinációban). A két vizsgálatot hasonlóan tervezték, azzal a kivétellel, hogy a BLISS-76 egy 76 hetes, míg a BLISS-52 egy 52 hetes vizsgálat volt. Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpontot az 52. héten értékelték.

A súlyos aktív lupus nephritisben szenvedő, illetve a súlyos aktív központi idegrendszeri lupusos betegeket a vizsgálatokból kizárták.

A BLISS-76 vizsgálatot elsősorban Észak-Amerikában és Nyugat-Európában végezték. A betegek az alábbi kezeléseken is részesültek: kortikoszteroidok (76%; $> 7,5$ mg/nap 46%), immunszuppresszív szerek (56%) és malária elleni készítmények (63%).

A BLISS-52 vizsgálatot Dél-Amerikában, Kelet-Európában, Ázsiában és Ausztráliában végezték. A betegek kezelésének alapját a következő gyógyszerek alkották: kortikoszteroidok (96%; > 7,5 mg/nap 69%), immunszuppresszív szerek (42%) és malária elleni készítmények (67%).

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 52%-ánál a betegség aktivitása nagy volt (SELENA SLEDAI pontrendszer szerinti érték ≥ 10), a betegek 59%-át mucocutan, 60%-át csont- és izomrendszerei, 16%-át hematológiai, 11%-át vese- és 9%-át vascularis érintettség jellemezte (BILAG A vagy B a vizsgálat megkezdésekor).

Az elsődleges hatásossági végpont egy több összetevőből álló végpont volt (SLE Responder Index), amely a választ úgy határozta meg, hogy az 52. héten a kiindulási állapothoz viszonyítva az alábbi kritériumok mindegyike teljesül:

- ≥ 4 pont csökkenés a SELENA-SLEDAI pontrendszer szerint, és
- nincs új, a British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) szerinti A szervi pontszám, vagy 2 új BILAG B szervi pontszám, és
- nincs a Physician's Global Assessment (PGA) pontszám szerinti rosszabbodás ($< 0,3$ pont emelkedés).

Az SLE Válaszadási Index az SLE-betegség aktivitásának javulását méri, ami bármely szervrendszert vagy a betegek általános állapotát érintő állapotromlás nélkül következik be.

1. táblázat: Válaszadási arány az 52. héten

Válasz	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 és BLISS-52 összesítve	
	Placebo ¹ (n=275)	Benlysta 10 mg/ttkg ¹ (n=273)	Placebo ¹ (n=287)	Benlysta 10 mg/ttkg ¹ (n=290)	Placebo ¹ (n=562)	Benlysta 10 mg/ttkg ¹ (n=563)
SLE válaszadási index	33,8%	43,2% (p=0,021)	43,6%	57,6% (p=0,0006)	38,8%	50,6% (p < 0,0001)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek		9,4%		14,0%		11,8%
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Az SLE válaszadási index elemei						
A betegek százalékos aránya, akiknél a SELENA- SLEDAI pontszám csökkenése ≥ 4	35,6%	46,9% (p=0,006)	46,0%	58,3% (p=0,0024)	40,9%	52,8% (p < 0,0001)
A betegek százalékos aránya, akiknél a BILAG- index nem romlott	65,1%	69,2% (p=0,32)	73,2%	81,4% (p=0,018)	69,2%	75,5% (p=0,019)
A betegek százalékos aránya, akiknél a PGA-érték nem romlott	62,9%	69,2% (p=0,13)	69,3%	79,7% (p=0,0048)	66,2%	74,6% (p=0,0017)

¹ Az összes betegnél standard terápiát alkalmaztak.

A két vizsgálat összesített értékelése szerint a kiinduláskor > 7,5 mg/nap prednizolonnal (vagy ezzel ekvivalens készítménnyel) kezelt betegek százalékos aránya, akiknél az átlagos kortikoszteroid-dózis legalább 25%-kal, a ≤ 7,5 mg/nap prednizolonnal ekvivalens dózissra csökkent a 40-52. héten, 17,9% volt a Benlysta-val kezelt csoportjában, és 12,3% volt a placebót kapók csoportjában (p=0,0451).

Az SLE aktiválódását a módosított SELENA SLEDAI SLE Flare Index alapján határozták meg. A Benlysta-val kezelt összesített csoportban az első fellángolásig eltelt medián idő hosszabb volt, mint a placebóval kezelt csoportban (110 vs. 84 nap, relatív hazard = 0,84, p=0,012). Súlyos fellángolást a Benlysta-val kezelt csoport 15,6%-ánál észleltek az 52 hétig tartó megfigyelési időszak alatt, szemben a placebocsoport 23,7%-ával (a megfigyelt kezelési különbség -8,1%, relatív hazard = 0,64, p=0,0011).

A Benlysta a fáradtság tekintetében javulást mutatott a placebóval szemben, amit a FACIT-Fatigue skála szerint mértek az összesített értékelésben. Az 52. héten a kiindulási értékhez képest a pontszám

átlagos változása jelentősen nagyobb volt a Benlysta-val kezelt csoportban, mint a placebót kapóknál (4,70 vs 2,46, $p=0,0006$).

Az elsődleges végpont egy-, illetve többváltozós elemzése az előre meghatározott alcsoportokban azt mutatta, hogy a legnagyobb javulás azoknál a betegeknél volt, akiknél a betegség aktivitása magas volt, beleértve azokat, akiknél a SELENA SLEDAI pontszám ≥ 10 volt, vagy akiknek betegségük kezeléséhez szteroidokra is szükség volt, vagy akiknél a komplementszint alacsony volt.

Post-hoc elemzés azonosította a magas arányú választ mutató alcsoportokat, így azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a komplementszint alacsony volt és anti-dsDNS-pozitívak voltak, az ezen magasabb betegségaktivitású csoportra vonatkozó értékeket ásd a 2. táblázatban. Ezen betegek 64,5%-ánál a SELENA SLEDAI pontszám kiindulási értéke ≥ 10 volt.

2. táblázat: Betegek, akiknél a kiindulási komplementszint alacsony, és anti-dsDNS-pozitívak

Alcsoport	Anti-dsDNS-pozitív ÉS alacsony komplementszint	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/ttkg (n=305)
SRI válaszadási arány az 52. héten (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		19,8
SRI válaszadási aránya az 52. héten (a komplement és az anti-dsDNS változások kizárásával) (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		17,3
A tünetek súlyos fellángolása 52 hét alatt		
Betegek, akiknél súlyos fellángolás fordult elő (%)	29,6	19,0
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		10,6
A súlyos fellángolásig eltelt idő [relatív hazard (95%-os CI)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
A prednizolon 25%-os csökkentése a kiindulási értékről ≤ 7,5 mg/nap-ra a 40–52. héten ¹ (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		6,3
FACIT-fatigue pontszám javulása a kiindulási értékhez képest az 52. héten (átlag)	1,99	4,21 (p=0,0048)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (átlagos különbség)		2,21
Csak a BLISS-76 vizsgálat	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/ttkg (n=134)
SRI válaszadási arány a 76. héten (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
A placebóval szemben megfigyelt különbségek (%)		12,1

¹ Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási prednizolon-dózis > 7,5 mg/nap volt.

Az egy ciklus rituximabbal kombinációban alkalmazott Benlysta hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 104 hetes, 292 beteg bevonásával végzett vizsgálatban (BLISS-BELIEVE) értékelték. Az elsődleges végpont azok aránya volt, akiknél az 52. héten elérték a betegség kontrollját. A betegségkontrollt a következőképpen határozták meg: a SLEDAI-2K pontszám ≤ 2, amit immunszuppresszánsok nélkül, és ≤ 5 mg/nap prednizon-ekvivalens kortikoszteroid-dózissal értek el. Ezt a rituximab–Benlysta-kombinációval kezelt betegek 19,4%-a (n=28/144), míg a placebó–Benlysta-kombinációval kezelt betegek 16,7%-a (n=12/72) érte el (esélyhányados: 1,27; 95%-os CI: 0,60; 2,71; p=0,5342). A rituximab–Benlysta kombinációs kezelésben részesülő betegeknél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nemkívánatos eseményeket

(91,7% vs. 87,5%), súlyos nemkívánatos eseményeket (22,2% vs. 13,9%), és súlyos fertőzéseket (9,0% vs. 2,8%), mint a placebo–Benlysta kombinációs kezelésben részesülő betegekénél.

Lupus nephritis

A fent ismertetett intravénás SLE-s vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akik súlyos, aktív lupus nephritisben szenvedtek, azonban a betegek 11%-ának volt valamilyen veseszervrendszeri érintettsége a kiinduláskor (a BILAG A vagy B felmérés alapján). Az alábbi vizsgálatot végezték aktív lupus nephritisben szenvedő betegekkel.

A 10 mg/ttkg dózisban, a 0., 14. és 28. napon, majd utána 28 naponta, intravénásan 1 óra alatt beadott Benlysta hatásosságát és biztonságosságát egy 104 hetes, randomizált (1:1), kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (BEL114054) értékelték 448, aktív lupus nephritisben szenvedő beteg részvételével. A betegek az ACR besorolási kritériumok szerinti SLE klinikai diagnózissal rendelkeztek, biopsziával igazolt III., IV. és/vagy V. osztályú lupus nephritisben szenvedtek, és a szűrőkor standard terápiát igénylő aktív vesebetegségük volt. A standard terápia magába foglalt kortikoszteroidokat, 0–3-szor metilprednizolont intravénásan (500–1000 mg-os dózis alkalmazásonként), ezt követően *per os* prednizolont 0,5–1 mg/ttkg/nap dózisban, ≤60 mg/nap összdózis mellett, ≤10 mg/nap dózissra csökkentve a 24. hétre, valamint együtt alkalmazva az alábbiakkal:

- mikofenolát-mofetil 1–3 g/nap dózisban *per os* vagy mikofenolát-nátrium 720–2160 mg/nap dózisban *per os*, az indukciós és a fenntartó fázisban, vagy
- ciklofoszfamid 500 mg dózisban intravénásan 2 hetenként 6 egymást követő infúzióban az indukciós fázisban, majd ezt követően *per os* azatioprin 2 mg/ttkg/nap céldózissal a fenntartó szakaszban.

Ezt a vizsgálatot Ázsiában, Észak-Amerikában, Dél-Amerikában és Európában végezték. A betegek életkorának mediánja 31 év volt (tartomány: 18–77 év); és a többségük (88%) nő volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a PERR (*Primary Efficacy Renal Response* – elsődleges hatásossági renális válasz) volt a 104. héten, melynek definíciója: a 100. héten észlelt válasz, megerősítve a 104. héten végzett ismételt méréssel, a következő paramétereket tekintve: vizeletfehérje–kreatinin-arány (uPCR) ≤700 mg/g (79,5 mg/mmol) és becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) ≥60 ml/perc/1,73 m² vagy nincs 20%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest.

A fő másodlagos végpontok között szerepeltek az alábbiak:

- Teljes renális válasz (CRR), melynek definíciója: a 100. héten észlelt válasz, megerősítve a 104. héten végzett ismételt méréssel, a következő paramétereket tekintve: uPCR <500 mg/g (56,8 mg/mmol) és eGFR ≥90 ml/perc/1,73 m² vagy nincs 10%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest.
- PERR az 52. héten.
- Vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelt idő (a vesével kapcsolatos esemény definíciója: végstádiumú vesebetegség első eseménye, szérum-kreatininszint megduplázódása, súlyosbodó renális státusz [definíció szerint: fokozódó proteinuria és/vagy károsodott vesefunkció], vagy a vesebetegséggel kapcsolatos – a klinikai vizsgálatban tiltottnak számító – kezelés megkezdése).

A PERR és a CRR végpontokat tekintve a szteroidkezelést ≤ 10 mg/nap alá kellett csökkenteni a 24. héttől ahhoz, hogy a beteg respondernek minősüljön. Ezen végpontok tekintetében non-respondernek minősültek azok a betegek, akik idő előtt abbahagyták a kezelést, akik a vizsgálatban tiltottnak számító gyógyszert kaptak vagy akik idő előtt kiléptek a vizsgálatból.

A 104. hétre PERR-t elérő betegek aránya szignifikánsan magasabb volt a Benlysta-val kezelt betegek között, mint a placebocsoportban. A fő másodlagos végpontok is szignifikáns előnyt mutattak a Benlysta javára a placebohoz képest (3. táblázat).

3. táblázat: Hatásossági eredmények lupus nephritisben szenvedő felnőtt betegeknel

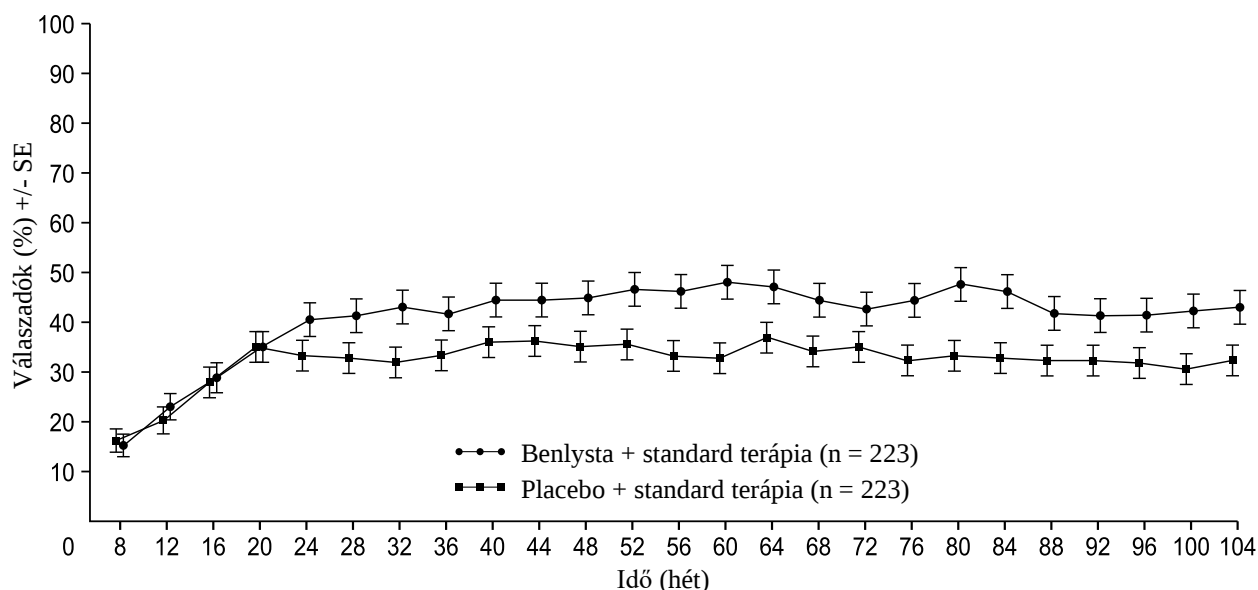
Hatásossági végpont	Placebo (n=223)	Benlysta 10 mg/ttkg (n=223)	A placebóval szemben megfigyelt különbség	Esélyhányados (EH)/ relatív hazárd (RH) versus placebo (95%-os CI)	P-érték
PERR a 104. héten¹ Válaszadók	32,3%	43,0%	10,8%	EH 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
A PERR elemei					
Vizeletfehérje–kreatinin- arány ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6%	44,4%	10,8%	EH 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m ² vagy nincs 20%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest	50,2%	57,4%	7,2%	EH 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Nem sikertelen kezelés ³	74,4%	83,0%	8,5%	EH 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR a 104. héten¹ Válaszadók	19,7%	30,0%	10,3%	EH 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
A CRR elemei					
Vizeletfehérje–kreatinin- arány < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7%	39,5%	10,8%	EH 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73 m ² vagy nincs 10%-ot meghaladó csökkenés az eGFR-ben a fellángolás előtti értékhez képest	39,9%	46,6%	6,7%	EH 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Nem sikertelen kezelés ³	74,4%	83,0%	8,5%	EH 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR az 52. héten¹ Responderek	35,4%	46,6%	11,2%	EH 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelő idő¹ Betegek százalékos aránya, akinél esemény jelentkezett ²	28,3%	15,7%	-		
Idő az eseményig [relatív hazárd (95%-os CI)]			-	RH 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
¹ A 104. heti PERR volt az elsődleges hatásossági elemzés; az előre megadott tesztelési hierarchiában a 104. heti CRR, az 52. heti PERR és a vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelő idő szerepelt. ² Az elemzésből a halálozásokat kizárva (1 a Benlysta-nál; 2 a placebónál), a vesével kapcsolatos eseményt tapasztaló betegek aránya 15,2% volt a Benlysta-nál, míg 27,4% volt a placebónál (RH = 0,51; 95%-os CI: 0,34; 0,78). ³ Sikertelen kezelés: A protokollban tiltottként feltüntetett gyógyszert szedő beteg.					

A placebohoz képest a Benlysta-csoportban a betegek nagyobb százaléka ért el PERR-t a 24. héttől kezdve, és ezt a kezelési különbséget sikerült fenntartani a 104. hétig. A 12. héttől kezdve a

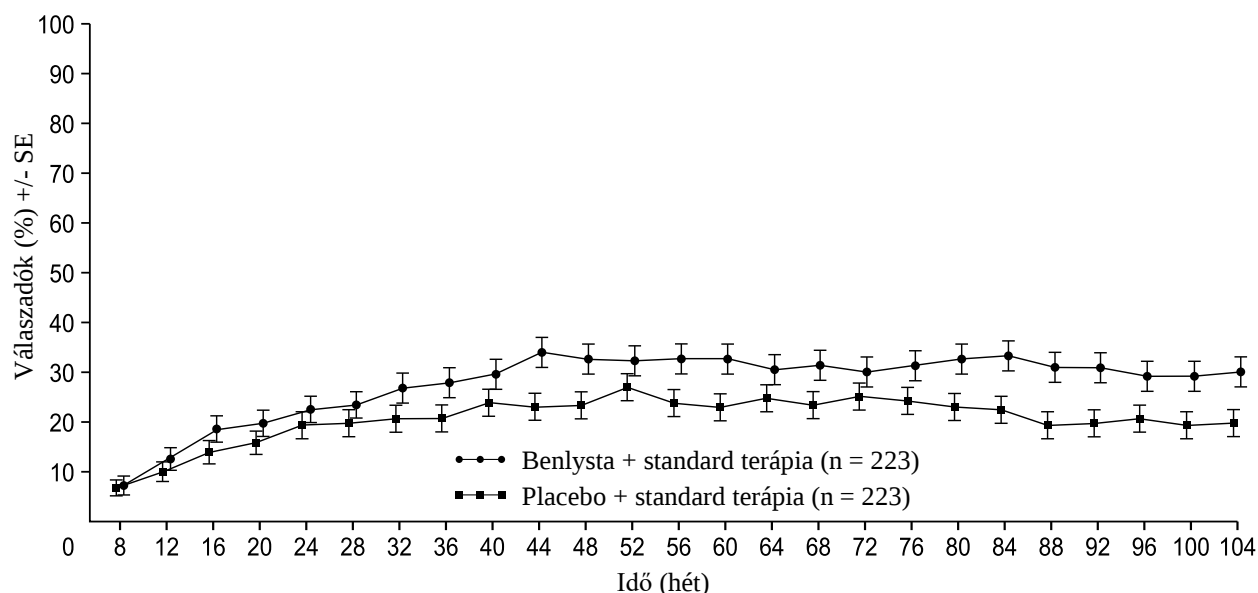
placebóhoz képest a Benlysta-csoportban a betegek nagyobb százaléka ért el CRR-t, és ezt a számbeli különbséget sikerült fenntartani a 104. hétig (1. ábra).

1. ábra: Vizitenkénti válaszarány lupus nephritisben szenvedő felnőtt betegeknél

PERR (elsődleges hatásossági renális válasz)

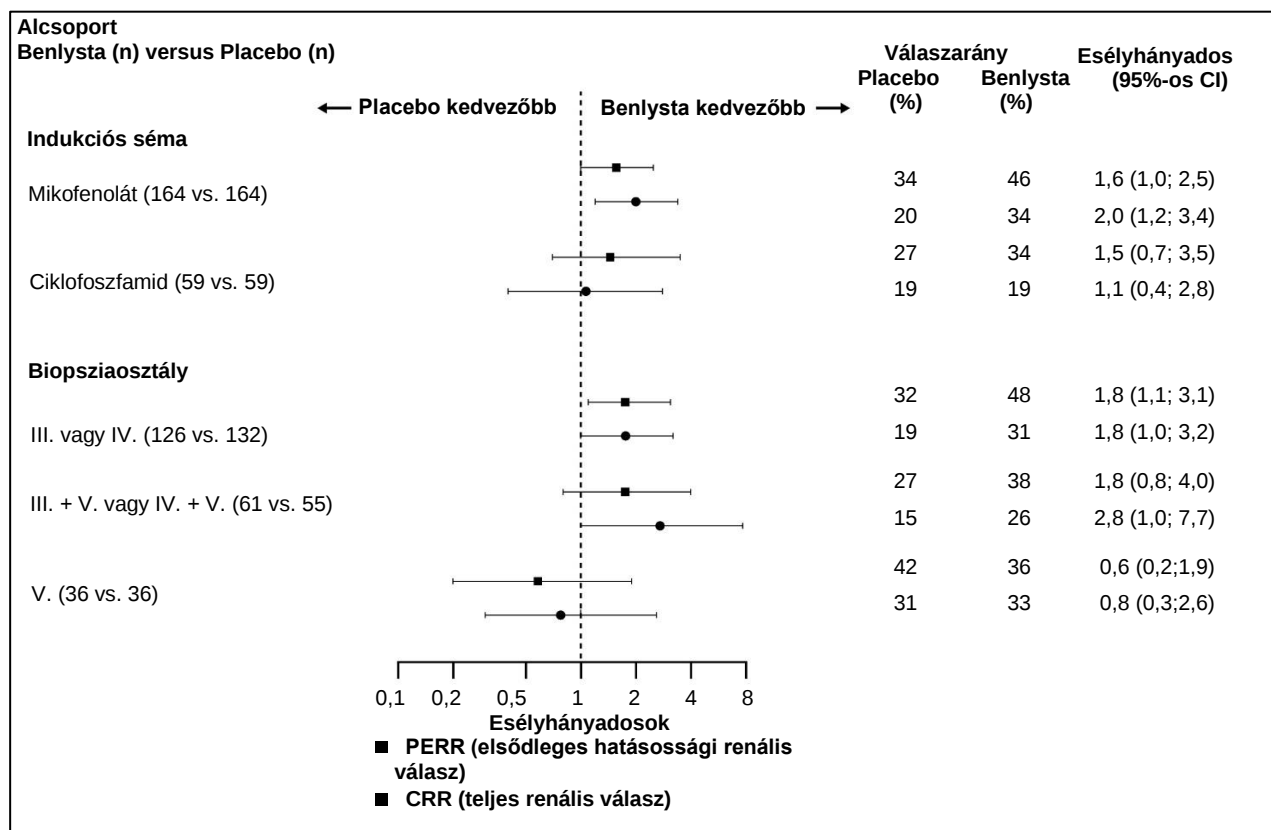


CRR (teljes renális válasz)



Leíró jellegű alcsoport-elemzésekben, a fő hatásossági végpontokat (PERR, CRR, valamint vesével kapcsolatos eseményig vagy halálozásig eltelt idő) megvizsgálták az indukciós séma szerint (mikofenolát vagy ciklofoszfamid) és biopsziaosztály szerint (III. vagy IV. osztály, III. + V. osztály vagy IV. + V. osztály, vagy V. osztály) (2. ábra).

2. ábra: A PERR és CRR esélyhányadosa a 104. héten az egyes alcsoportokban



Életkor és a rassz

Életkor

A gyógyszer hatásosságát vagy biztonságosságát illetően nem észleltek különbséget az intravénásan vagy subcutan Benlysta-t kapó ≥ 65 éves SLE-s betegeknél a placebo-kontrollos vizsgálatok összes betegre vonatkozó adataival összevetve. Azonban a ≥ 65 éves betegek száma (a hatásosság esetében 62 beteg, illetve a biztonságosság esetében 219 beteg) nem elegendő annak meghatározásához, hogy másképp reagálnak-e a gyógyszerre, mint a fiatalabb betegek.

Feketebőrű betegek

Egy randomizált (2:1), kettős vak, placebokontrollos, 52 hetes III/IV. fázisú vizsgálatban (EMBRACE) intravénásan adtak Benlysta-t feketebőrű SLE-s betegeknél. A hatásosságot 448 betegnél értékelték. A feketebőrű betegeknél az SRI-S2K válaszártékét elérő betegek aránya magasabb volt a Benlysta-t kapó betegeknél, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű a placebohoz viszonyítva. Ugyanakkor, összhangban más vizsgálatok eredményeivel, azoknál a feketebőrű betegeknél, akiknél a betegség aktivitása magas volt (a vizsgálat megkezdésekor a komplementszint alacsony volt és anti-dsDNA-pozitívak voltak, $n=141$), az SRI-S2K válaszárték 45,1% volt a 10 mg/ttkg Benlysta-t kapó betegeknél, míg 24% a placebót kapóknál (esélyhányados: 3,00; 95%-os CI: 1,35; 6,68).

Gyermekek és serdülők

A Benlysta biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 52 hetes vizsgálatban (PLUTO) értékelték 93, az ACR kritériumrendszere alapján klinikailag diagnosztizált SLE-s gyermek és serdülő körében. A betegeknél aktív SLE-betegségük volt, definíció szerint szűrőkor a SELENA-SLEDAI pontrendszer szerinti érték ≥ 6 , és az autoantitest teszt pozitív volt, a felnőttekkel végzett vizsgálatnál leírtaknak megfelelően. A betegeket stabil SLE kezelési séma (standard kezelés) szerint kezelték, és a bevonási kritériumok hasonlóak voltak, mint a felnőtt vizsgálat esetében. A súlyos, aktív lupus-nephritisben, súlyos, aktív központi idegrendszeri lupusban,

primer immundeficienciában, IgA-deficienciában illetve kezelést igénylő akut vagy krónikus fertőzésben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A vizsgálatot az USA-ban, Dél-Amerikában, Európában és Ázsiában végezték. A betegek átlagéletkora 15 év volt (6-tól 17 évesig terjedő tartományban). Az 5–11 éves korcsoportban (n=13) a SELENA-SLEDAI pontérték 4-től 13-ig terjedt, illetve a 12–17 éves korcsoportban (n=79) a SELENA-SLEDAI pontérték 4-től 20-ig terjedt. A betegek többsége (94,6%) nőnemű volt. A vizsgálat nem volt alkalmas statisztikai összehasonlításra és minden adat leíró jellegű.

Az elsődleges hatásossági végpont az SLE válaszadási index (SLE Response Index - SRI) volt az 52. héten, ahogyan az a felnőttekkel intravénás adagolással végzett vizsgálatoknál leírásra került. A Benlysta-t kapó gyermekek és serdülők nagyobb arányánál alakult ki SRI-válaszadás a placebót kapókhöz képest. Az végpont egyes összetevőire adott válaszok összhangban álltak az SRI-válasszal (4. táblázat).

4. táblázat –Válaszadási arány gyermekeknél és serdülőknél az 52. héten

Válasz¹	Placebo (n=40)	Benlysta 10 mg/ttkg (n=53)
SLE válaszadási index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,49 (0,64; 3,46)
Az SLE válaszadási index elemei		
A betegek százalékos aránya, akiknél a SELENA-SLEDAI pontszám csökkenése ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,62 (0,69; 3,78)
Azon betegek százalékos aránya, akiknél a BILAG index nem romlott (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,96 (0,77; 4,97)
Azon betegek százalékos aránya, akiknél a PGA érték nem romlott (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
A placebóval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Az elemzésekből kizárták azokat az alanyokat, akiknél hiányzott a válasz bármelyik elemének kiinduláskori felmérése (1 a placebónál).

A súlyos fellángolást mutató betegek esetében az első súlyos fellángolásig eltelt vizsgálati napok medián száma a Benlysta-csoportban a 150. nap volt, míg a placebocsoportban a 113. nap volt. Az 52 hetes megfigyelési időszak során súlyos fellángolást a Benlysta-t kapó betegek 17,0%-ánál figyeltek meg, szemben a placebocsoportnál észlelt 35,0%-kal (a megfigyelt kezelési különbség 18,0%, a relatív hazard=0,36; 95%-os CI: 0,15; 0,86). Ez összhangban van a felnőttekkel intravénás adagolással végzett klinikai vizsgálatok eredményeivel.

A Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (Nemzetközi Pediátriai Reumatológiai Vizsgálati Szervezet)/American College of Rheumatology (Amerikai Reumatológiai Kollégium) (PRINTO/ACR) Juvenile SLE Response Evaluation Criteria szempontrendszere alapján a Benlysta-t kapó gyermekek és serdülők magasabb arányban mutattak javulást a placebokezelésben részesülőkhöz képest (5. táblázat).

5. táblázat – PRINTO/ACR válaszadási arány az 52. héten

	Az 5-ből ¹ bármely 2 összetevő esetében legalább 50%-os javulást, valamint a többi fennmaradóból legfeljebb 1 esetben több mint 30%-os romlást mutató betegek aránya		Az 5-ből ¹ bármely 3 összetevő esetében legalább 30%-os javulást, valamint a többi fennmaradóból legfeljebb 1 esetben több mint 30%-os romlást mutató betegek aránya	
	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/ttkg n=53	Placebo n=40	Benlysta 10 mg/ttkg n=53
Válaszadás, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
A placeboval szemben megfigyelt különbségek		25,38		25,33
A placeboval szemben megfigyelt esélyhányados (95%-os CI)		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹Az öt PRINTO/ACR összetevő az alábbi paraméterek 52. héten mért százalékos változása volt: a Parent's Global Assessment (Szülők Globális Értékelése) (Parent GA /Szülői GÉ/), PGA, SELENA SLEDAI pontszám. 24 órás proteinuria, Paediatric Quality of Life Inventory (Gyermekebetegek Életminősége Felmérés) – Generic Core Scale (Általános Alapskála) (PedsQL GC) fizikai funkciók domén pontszám

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbiakban felsorolt intravénás farmakokinetikai paraméterek a két, III. fázisú vizsgálat során 10 mg/ttkg Benlysta-val kezelt 563 SLE-s beteg populációs paramétereinek becslésén alapulnak.

Felszívódás

A Benlysta-t intravénás infúzió formájában alkalmazzák. A belimumab maximális szérumkoncentrációját általában az infúzió beadásának végén, vagy röviddel azután figyelték meg. A populációs farmakokinetikai modell jellemző paraméter-értékeit használó koncentráció–idő–profil szimulációján alapuló maximális szérumkoncentráció 313 mikrogramm/ml (tartomány: 173–573 mikrogramm/ml) volt.

Eloszlás

A belimumab hozzávetőleg 5 liter egyensúlyi megoszlási térfogattal (V_{ss}) oszlott el a szövetekben.

Biotranszformáció

A belimumab egy fehérje, amelynél a várható metabolikus út a kis peptidekké és aminosavakká történő lebontás, a mindenütt előforduló proteolitikus enzimek segítségével. Klasszikus biotranszformációs vizsgálatokat nem végeztek.

Elimináció

A belimumab szérumkoncentrációja bi-exponenciális módon csökken, megoszlási felezési ideje 1,75 nap, terminális felezési ideje 19,4 nap. Szisztémás clearance-e 215 ml/nap (tartomány: 69–622 ml/nap) volt.

Lupus nephritis-vizsgálat

Populációs farmakokinetikai elemzést végeztek 224, lupus nephritisben szenvedő felnőtt beteggel, akik 10 mg/ttkg Benlysta-t kaptak intravénásan (a 0., 14. és 28. napon, majd 28 naponta, 104 hétig). A lupus nephritisben szenvedő betegeknek a vesebetegség aktivitása miatt a belimumab-clearance kezdetben magasabb volt, mint amit SLE-vizsgálatokban megfigyeltek; de 24 hétnyi kezelés után és a vizsgálat fennmaradó részében a belimumab-clearance és -expozíció hasonló volt az SLE-s felnőtt betegeknek megfigyeltekhez, akik 10 mg/ttkg belimumabot kaptak intravénásan.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők: A farmakokinetikai paraméterek értékei egy gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálat keretében, 53 beteg populáció-farmakokinetikai analíziséből származó egyéni paraméterbecsléseken alapulnak. A 10 mg/ttkg hatóanyag 0., 14. és 28. napon, majd 4 hetente végzett intravénás beadását követően a belimumab-expozíciók hasonlóak voltak a gyermek és serdülő, illetve a felnőtt SLE betegeknek. Az 5–11 éves korcsoportban a dinamikus egyensúlyi C_{max} -érték 305 µg/ml, C_{min} -érték 42 µg/ml és az AUC-érték 2569 nap×µg/ml volt, míg a 12–17 éves korcsoportban (n=43) ugyanebben a sorrendben 317 µg/ml, 52 µg/ml, and 3126 nap×µg/ml értékeket kaptak.

Idősek: A Benlysta-t korlátozott számú idős betegnél vizsgálták. A teljes SLE intravénás vizsgálati populáción belül a populációs farmakokinetikai elemzések szerint az életkor nem volt hatással a belimumab expozíciójára. Mindazonáltal, tekintettel a ≥ 65 éves korú betegek kis számára, az életkor hatása nem zárható ki egyértelműen.

Vesekárosodás: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a belimumab farmakokinetikájára. A klinikai fejlesztés alatt a Benlysta-t vesekárosodásban szenvedő SLE-s betegeknek vizsgálták (261 beteg közepesen súlyos vesekárosodással, kreatinin-clearance ≥ 30 és < 60 ml/perc; 14 beteg súlyos vesekárosodással, kreatinin-clearance ≥ 15 és < 30 ml/perc). A populációs farmakokinetikai (PK) modellezés alapján a szisztémás clearance becsült csökkenése a vesekárosodási kategória felezőpontjánál levő betegeknek a PK populáció kreatinin-clearance középértékéhez (79,9 ml/perc) viszonyítva 1,4% volt az enyhe (75 ml/perc), 11,7% a közepesen súlyos (45 ml/perc) és 24,0% a súlyos (22,5 ml/perc) vesekárosodás esetén. Jóllehet a proteinuria (≥ 2 g/nap) megnövelte a belimumab clearance-ét, illetve a kreatinin-clearance csökkenése a belimumab-clearance csökkenését okozta, ezek a hatások a variabilitás várható tartományán belül voltak. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknek dózismódosítás nem javasolt.

Májkárosodás: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a májkárosodás milyen hatással van a Benlysta farmakokinetikájára. Az IgG1 molekulákat, mint amilyen a belimumab is, a mindenütt előforduló proteolitikus enzimek bontják, melyek nem csak a májszövetben találhatók, és nem valószínű, hogy a májfunkcióban bekövetkező változások bármilyen hatással vannak a belimumab eliminációjára.

Testtömeg/testtömeg-index (BMI):

A testtömeggel arányos belimumab adagolás sovány (BMI < 18,5) betegeknek az expozíció csökkenését, míg túlsúlyosaknál (BMI ≥ 30) az expozíció növekedését eredményezi. Az expozíció BMI-függő változásai nem eredményezik a hatásosság megfelelő változásait. A 10 mg/ttkg belimumabbal kezelt túlsúlyos betegeknek az expozíció növekedése nem vezetett a mellékhatások gyakoriságának általános növekedéséhez, illetve a súlyos mellékhatások kialakulásához a placebóval kezelt elhízottakhoz képest. Mindazonáltal a túlsúlyos betegeknek nagyobb gyakorisággal fordult elő hányinger, hányás és hasmenés. Ezeknek a túlsúlyosaknál észlelt gasztrointesztinális mellékhatásoknak egyike sem volt súlyos. Sovány vagy túlsúlyos betegeknek dózismódosítás nem javasolt.

Áttérés az intravénás alkalmazásról a subcutan alkalmazásra

SLE

A 4 hetente 10 mg/ttkg intravénás adagolásról a heti 200 mg subcutan adagolásra 1–4 hetes átmeneti időtartam beiktatásával áttérő SLE-s betegeknél az első subcutan dózis előtti belimumab-szérumkoncentráció közelített a későbbi subcutan steady-state minimális koncentrációhoz (lásd 4.2 pont). A populációs farmakokinetikai paraméterekkel végzett szimuláció alapján a heti 200 mg subcutan adagolás esetében a steady-state átlagos belimumab-koncentráció hasonló a 4 hetente intravénásan adott 10 mg/ttkg adagoláséhoz.

Lupus nephritis

A populációs farmakokinetikai szimulációk (lásd 4.2 pont) alapján elmondható, hogy az első 2 intravénás dózis beadása után 1–2 héttel a lupus nephritisben szenvedő betegek, akik 10 mg/ttkg intravénás adagolásról áttérnek heti egyszer 200 mg subcutan adagolásra, várhatóan hasonló átlagos belimumab szérumkoncentrációval fognak rendelkezni, mint azok a betegek, akiket 10 mg/ttkg belimumabbal kezelnek intravénásan 4 hetente.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokon belimumab intravénás és subcutan alkalmazása a perifériás és a lymphoid szövetben található B-sejtek számának várható csökkenését eredményezte, toxikológiai következmények nélkül.

Reprodukciós vizsgálatokat legfeljebb 21 héten át kéthetente 150 mg/ttkg belimumabot intravénásan kapó vemhes cynomolgus majmokkal végeztek (a humán klinikai expozíció várható maximumának kb. 9-szerese), és nem voltak a belimumab-kezeléssel összefüggésbe hozható direkt vagy indirekt káros hatások a maternális és fejlődési toxicitás vagy a teratogenitás tekintetében.

A kezeléssel összefüggő észlelések az anya- és az újszülött állatok esetében is a B-sejtek számának várható reverzibilis csökkenésére, újszülött majmok esetén az IgM reverzibilis csökkenésére korlátozódtak. A B-sejtszám a felnőtt majmokon a belimumab-kezelés megszüntetése után körülbelül 1 évvel az ellést követően, míg az újszülött majmokon 3 hónapos korukra rendeződött. Az *in utero* belimumab-expozíciónak kitett újszülött állatok IgM-szintje a 6 hónapos korukra állt vissza.

A nőstény és hím fertilitásra kifejtett hatásokat majmokon 6 hónapos időtartamú ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, legfeljebb 50 mg/ttkg dózissal végzett belimumab-kezelés esetén, beleértve az 50 mg/ttkg-os dózist is. Az ivarérett állatok hím és női nemzőszerveiben a kezeléssel összefüggésbe hozható változásokat nem észleltek. A nőstények menstruációs ciklusainak informális értékelése nem igazolt a belimumabbal kapcsolatos elváltozásokat.

A belimumab egy monoklonális antitest, ezért genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek. Sem karcinogenitási, sem fertilitási vizsgálatot (hím vagy nőstény állatoknál) nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát (E330)

Nátrium-citrát (E331)

Szacharóz

Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

A Benlysta nem kompatibilis az 5%-os glükózzal.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év

Elkészített oldat

Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után, ha nem kerül azonnal felhasználásra, az elkészített oldat a közvetlen napsugárzástól védendő, és 2 °C–8 °C-on, hűtőszekrényben tárolandó.

Feloldott és hígított oldatos infúzió

A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldatos injekcióban hígított Benlysta oldat 2 °C–8 °C-on vagy szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) tárolható.

A Benlysta feloldása és az infúziós kezelés befejezése közti teljes időtartam nem haladhatja meg a 8 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

120 mg por I-es típusú injekciós üvegben (5 ml), szilikonos, klór-butil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

400 mg por I-es típusú injekciós üvegben (20 ml), szilikonos, klór-butil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A 120 mg-os oldatos infúzió elkészítése

Feloldás

A feloldást és a hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

Az injekciós üveget 10–15 percig hagyja szobahőmérsékletre (15 °C–25 °C) felmelegedni.

A feloldás és hígítás során 21–25 G átmérőjű tű használata javasolt az injekciós üveg gumidugójának átszúrásához.

Az egyszer használatos injekciós üvegben lévő 120 mg belimumabot a végső, 80 mg/ml-es koncentráció eléréséhez 1,5 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.

A habképződés csökkentése érdekében az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Óvatosan mozgassa körbe-körbe 60 másodpercig az injekciós üveget. Feloldás alatt hagyja az injekciós üveget szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) állni, 5 percenként 60 másodpercig óvatosan körbe-körbe mozgatva az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik. Ne rázza össze! A víz hozzáadása után általában 10–15 percen belül befejeződik a feloldódás, de ez akár 30 percig is eltarthat.

Az elkészített oldatot védeni kell a napfénytől.

Ha a Benlysta feloldásához mechanikus eszköz igénybevételére kerül sor, a fordulatszám nem haladhatja meg az 500 fordulat/percet, és az injekciós üveget nem szabad 30 percnél tovább forgatni.

Amikor a feloldódás teljes, az oldat opálos, színtelen vagy halványsárga és részecskementes kell legyen. Kis légbuborékok azonban előfordulhatnak, ezek jelenléte megengedett.

Feloldás után minden injekciós üvegből 1,5 ml-t lehet felszívni (ami 120 mg belimumabnak felel meg).

Hígítás

A feloldott gyógyszert 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid- vagy Ringer-laktát-oldatos injekcióval 250 ml-re kell hígítani. A 40 kg vagy annál kisebb testtömegű betegek esetében mérlegelhető az ezen oldatokból 100 ml-t tartalmazó infúziós zsákok használata, feltéve ha az infúziós zsákban lévő így elkészített oldatban a belimumab koncentrációja nem haladja meg a 4 mg/ml értéket.

Az intravénás 5%-os glükózoldatok inkompatibilisek Benlysta-val, ezért ezek nem használhatók.

Egy 250 ml-es (vagy 100 ml-es), 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid- vagy Ringer-laktát-oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákból vagy palackból szívjon ki a beteg dózisához szükséges elkészített Benlysta oldattal azonos térfogatú oldatot, és azt dobja ki. Ezután a feloldott Benlysta-ból a szükséges mennyiséget adja be az infúziós zsákba vagy palackba. Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot vagy a palackot. Az injekciós üvegből minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy nem láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Dobja ki az oldatot, ha részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött.

A Benlysta feloldása és az infúziós kezelés befejezése közti teljes időtartam nem haladhatja meg a 8 órát.

A 400 mg-os oldatos infúzió elkészítése

Feloldás

A feloldást és a hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

Az injekciós üveget 10–15 percig hagyja szobahőmérsékletre (15 °C–25 °C) felmelegedni.

A feloldás és hígítás során 21–25 G átmérőjű tű használata javasolt az injekciós üveg gumidugójának átszúrásához.

Az egyszer használatos injekciós üvegben lévő 400 mg belimumabot a végső, 80 mg/ml koncentráció eléréséhez 4,8 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.

A habképződés csökkentése érdekében az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Óvatosan mozgassa körbe-körbe 60 másodpercig az injekciós üveget. Feloldás alatt hagyja az injekciós üveget szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) állni, 5 percenként 60 másodpercig óvatosan körbe-körbe mozgatva az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik. Ne rázza össze! A víz hozzáadása után általában 10–15 percen belül befejeződik a feloldódás, de ez akár 30 percig is eltarthat.

Az elkészített oldatot védeni kell a napfénytől.

Ha a Benlysta feloldásához mechanikus eszköz igénybevételére kerül sor, a fordulatszám nem haladhatja meg az 500 fordulat/percet, és az injekciós üveget nem szabad 30 percnél tovább forgatni.

Amikor a feloldódás teljes, az oldat opálos, színtelen vagy halványsárga és részecskementes kell legyen. Kis légbuborékok azonban előfordulhatnak, ezek jelenléte megengedett.

Feloldás után minden injekciós üvegből 5 ml-t lehet felszívni (ami 400 mg belimumabnak felel meg).

Hígítás

A feloldott gyógyszert 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid- vagy Ringer-laktát-oldatos injekcióval 250 ml-re kell hígítani.

Az intravénás 5%-os glükózosoldatok inkompatibilisek Benlysta-val, ezért ezek nem használhatók.

Egy 250 ml-es, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid- vagy Ringer-laktát-oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákból vagy palackból szívjon ki a beteg dózisához szükséges elkészített Benlysta oldattal azonos térfogatú oldatot, és azt dobja ki. Ezután a feloldott Benlysta-ból a szükséges mennyiséget adja be az infúziós zsákba vagy palackba. Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot vagy a palackot. Az injekciós üvegből minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy nem láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Dobja ki az oldatot, ha részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött.

A Benlysta feloldása és az infúziós kezelés befejezése közti teljes időtartam nem haladhatja meg a 8 órát.

Az alkalmazás módja

A Benlysta-t 1 óra alatt kell beadni.

A Benlysta-val egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken keresztül más készítmény nem adható be. A Benlysta más készítményekkel történő egyidejű alkalmazására vonatkozó fizikai vagy biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat nem végeztek.

A Benlysta és a polivinil-klorid vagy poliolefin anyagú zsákok között inkompatibilitást nem észleltek.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/001 1 injekciós üveg – 120 mg
EU/1/11/700/002 1 injekciós üveg – 400 mg

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. július 13.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

VAGY

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, ami az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **A forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalombahozatali engedély jogosultja adatjelentést is rendelkezésre bocsát egy hosszú távú biztonságossági regiszterből, amelyben minden beteget legalább 5 éven át követnek egy, a CHMP-vel egyeztetett protokoll alapján. A biztonságossági regiszter értékeli az összmortalitás és a szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegeknél kiemelt jelentőségű mellékhatások incidenciáját. Ezen kiemelt jelentőségű mellékhatások közé tartoznak a súlyos fertőzések (beleértve az opportunista fertőzéseket és a PML-t), egyes pszichiátriai események és a malignus kórképek (beleértve a nem melanoma típusú bőrrákokat).	2026. február 28.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL(AK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

belimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg belimumab 1 ml-es előretöltött injekciós tollban

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

1 előretöltött injekciós toll

4 előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FELNYITÁSHOZ ITT NYOMJA BE

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/003 1 előretöltött injekciós toll

EU/1/11/700/004 4 előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

benlysta toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 12 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó **gyűjtőcsomagolás** (csomagonként **4 db** előretöltött injekciós toll **3 csomagban**)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

belimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg belimumab milliliterenként előretöltött injekciós tollban

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Gyűjtőcsomagolás: 12 előretöltött injekciós toll (dobozonként 4 előretöltött injekciós toll 3 dobozban). Önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

benlysta toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL – 12 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolás (csomagonként **4 db** előretöltött injekciós toll **3 csomagban**) – **Blue Box nélkül**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

belimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg belimumab milliliterenként előretöltött injekciós tollban

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

4 előretöltött injekciós toll. Gyűjtőcsomagolás része.
Nem forgalmazható önmagában.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szubkután alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

benlysta toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Benlysta 200 mg injekció

belimumab

sc.

Szubkután

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ(K)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben

belimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg belimumab milliliterenként előretöltött fecsekendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecsekendőben

1 előretöltött fecsekendő

4 előretöltött fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FELNYITÁSHOZ ITT NYOMJA BE

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/006 1 előretöltött fecskendő

EU/1/11/700/007 4 előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

benlysta fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Benlysta 200 mg

belimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

belimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg belimumab injekciós üvegenként (feloldás után 80 mg/ml)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), szacharóz, poliszorbát 80

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás infúzióként alkalmazandó.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

belimumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

120 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

belimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg belimumab injekciós üvegenként (feloldás után 80 mg/ml)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), szacharóz, poliszorbát 80

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás infúzióként alkalmazandó.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/700/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNYKÓDJA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓSÜVEG-CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

belimumab

iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

belimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Benlysta, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Benlysta alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Benlysta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Benlysta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Használati útmutató lépésről lépésre az előretöltött injekciós toll használatához

1. Milyen típusú gyógyszer a Benlysta, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Benlysta bőr alá adott (szubkután) injekcióban a **lupusz** (bőrfarkas, szisztémás lupusz eritematózus, SLE) **kezelésére alkalmazott gyógyszer** felnőtteknél (18 éves és annál idősebb korban), akiknek a betegsége továbbra is nagyon aktív a standard kezelés ellenére. Ezenkívül a Benlysta-t más gyógyszerekkel kombinálva olyan felnőtt betegek kezelésére is alkalmazzák, akik aktív lupusz nefritiszben (vagyis a lupuszhoz kapcsolódó vesegyulladásban) szenvednek.

A lupusz egy olyan betegség, amelyben az immunrendszer (a fertőzések elleni védekezőrendszer) az Ön saját sejtjeit és szöveteit támadja meg, aminek következtében gyulladás és szervkárosodás alakul ki. Ez a test szinte minden szervét érintheti, és a feltételezések szerint a *B-sejtnek* nevezett fehérvérsejt típus játszik szerepet benne.

A Benlysta **belimumabot** (egy *monoklonális ellenanyagot*) tartalmaz. Csökkenti a vérben a B-sejtek számát azáltal, hogy blokkolja a BLyS nevű fehérje hatását, amelynek segítségével a B-sejtek hosszabb ideig élnek, és amely nagy mennyiségben található a lupuszos betegek vérében.

Ön a Benlysta-t a lupusz kezelésére alkalmazott megszokott gyógyszerei mellett fogja kapni.

2. Tudnivalók a Benlysta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Benlysta-t

- ha **allergiás** a belimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

➔ **Beszélje meg kezelőorvosával, ha ez érvényes lehet Önre.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Benlysta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha pillanatnyilag fennálló vagy hosszan tartó **fertőzése** van, vagy gyakran szenved fertőző betegségeiben. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Benlysta-t.
- ha azt tervezi, hogy **védőoltást** kapjon, vagy az elmúlt 30 napon belül oltást kapott. Bizonyos oltásokat nem szabad közvetlenül a Benlysta-kezelés előtt vagy a kezelés alatt beadni.
- ha Önnél a lupusz az **idegrendszer** érinti,
- ha Ön **HIV-pozitív** vagy **alacsony az immunglobulin-szintje**,
- ha **hepatitisz B- vagy C-fertőzése** van vagy volt,
- ha Önnek **szervátültetése**, vagy **csontvelő- vagy őssejt-transzplantációja** volt,
- ha Önnek **rosszindulatú daganatos megbetegedése** volt,
- ha Benlysta alkalmazása után korábban bármikor **súlyos bőrkiütés, bőrhámlás, felhólyagosodás** alakult ki Önnél, és/vagy **fekélyes sebek jelentek meg a szájában**.

➔ **Mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyike érvényes lehet Önre.**

Depresszió és öngyilkosság

Benlysta-kezelés alatt jelentették depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek előfordulását, beleértve az öngyilkosságot is. Jelezze kezelőorvosának, amennyiben Önnél korábban előfordultak ilyen állapotok. Ha bármikor új tünetek megjelenését vagy a meglévők rosszabbodását érzékeli:

➔ **Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy menjen kórházba.**

Ha lehangoltnak érzi magát vagy önkárosító illetve öngyilkossági gondolatai vannak, hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol erről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegtájékoztatót. Megkérheti őket, hogy mondják meg, ha az Ön hangulatában vagy magatartásában bekövetkező változásokat aggasztónak találják.

Súlyos bőrreakciók

Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális nekrolízisről számoltak be a Benlysta alkalmazásával kapcsolatban.

➔ **Hagyja abba a Benlysta alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.**

Figyeljen a fontos tünetekre

Azoknál a betegeknél, akik az immunrendszerre ható gyógyszert szednek, fokozott lehet a fertőzések előfordulásának kockázata, beleértve a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű ritka, de súlyos agyi fertőzést.

➔ **Olvassa el a betegtájékoztató 4. pontjában „Az agyi fertőzés megnövekedett kockázata” című részben található információkat.**

A gyógyszer nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében Ön és az Ön kezelését végző egészségügyi szakember jegyezze fel a Benlysta gyártási számát. Javasolt, hogy Ön is jegyezze fel ezt az adatot arra az esetre, ha megkérdeznék Öntől a későbbiekben.

Gyermekek és serdülők

A Benlysta szubkután injekcióban nem adható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Benlysta

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösképpen tájékoztassa kezelőorvosát, ha az immunrendszerére ható gyógyszerekkel kezelik, beleértve bármilyen olyan gyógyszert, amely a B-sejtekre fejt ki hatását (rosszindulatú daganat vagy gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák őket).

A Benlysta ilyen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása csökkentheti az immunrendszere hatékonyságát. Ez növelheti súlyos fertőzések előfordulásának kockázatát Önnél.

Terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás fogamzóképes korban lévő nők esetében

- **Alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert** a Benlysta-kezelés időtartama alatt és az utolsó adag után még legalább 4 hónapig.

Terhesség

Ha Ön terhes, a Benlysta-kezelés általában nem ajánlott.

- **Mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes**, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy alkalmazhatja-e a Benlysta-t.
- **Ha a Benlysta-kezelés alatt teherbe esik**, mondja el kezelőorvosának.

Szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha Ön szoptat. A Benlysta valószínűleg átjuthat az anyatejbe. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy fel kell-e függeszteni a Benlysta-kezelést, amíg szoptat, vagy abba kell-e hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Benlysta-nak lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek csökkenthetik az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Fontos információ a Benlysta összetevőiről

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Benlysta-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Benlysta-t a bőr alá kell befecskendezni, minden héten ugyanazon a napon.

Mennyit kell adagolni?

Felnőttek (18 éves vagy idősebb)

Szisztémás lupusz eritematózus (SLE)

Az ajánlott adag 200 mg (egy injekciós toll teljes tartalma) hetente egyszer.

Lupusz nefritisz

A javasolt adag mindenképpen más lehet. Kezelőorvosa fogja felírni a megfelelő adagot az Ön számára, amely az alábbiak valamelyike lehet:

- 200 mg-os adag (egy injekciós toll teljes tartalma) hetente egyszer.

vagy

- 400 mg-os adag (két injekciós toll teljes tartalma ugyanazon a napon) hetente egyszer 4 hétig. Ezt követően a javasolt adag 200 mg (egy injekciós toll teljes tartalma) hetente egyszer.

Ha szeretné megváltoztatni a beadás napját

Adja be az adagot az új napon (abban az esetben is, ha a legutóbbi adag óta kevesebb mint egy hét telt csak el). Folytassa az új heti adagolási sémát ettől a naptól.

A Benlysta beadása

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek vagy gondviselőjének, hogy hogyan kell beadni a Benlysta-t. A Benlysta előretöltött injekciós tollal beadott első injekció beadását a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felügyelni fogja. Miután megtanították Önt a toll használatára, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember dönthet úgy, hogy Ön beadhatja magának az injekciót, vagy a gondviselője adja be Önnek. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember azt is el fogja mondani Önnek, hogy milyen panaszokra és tünetekre kell figyeljen a Benlysta alkalmazása alatt, mivel súlyos allergiás reakciók fordulhatnak elő (lásd az „Allergiás reakciók” részt a 4. pontban).

A Benlysta-t a bőr alá kell befecskendeznie a has területén vagy a láb felső részén (combon).

A Benlysta szubkután injekciót nem szabad érbe (vénába, *intravénásan*) beadni.

Az előretöltött injekciós toll használatára vonatkozó útmutató ezen betegájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Benlysta-t alkalmazott

Ha ez előfordul, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi dolgozóval, aki figyelni fogja Önnél a mellékhatásokra utaló panaszokat és tüneteket, és amennyiben szükséges, kezeli ezeket. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a dobozt vagy ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette alkalmazni a Benlysta-t

Adja be az elmulasztott adagot amint eszébe jut. Utána folytassa az eddig megszokott heti adagolási sémát, vagy kezdjen új adagolási sémát attól a naptól kezdve, amikor az elmulasztott adagot beadta. Ha nem veszi észre a következő adag beadásának esedékes időpontja előtt, hogy elmulasztott egy adagot, akkor csak adja be a szokásos időpontban a következő adagot.

A Benlysta-kezelés leállítása

Kezelőorvosa fog dönteni arról, ha a Benlysta alkalmazását abba kell hagynia.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Benlysta alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a súlyos bőrreakció alábbi tüneteinek bármelyikét észleli:

- vörös foltok a törzsen, a foltok célkeresztre emlékeztetnek vagy kör alakúak, a közepükön gyakran hólyagokkal; bőrhámlás, fekélyes sebek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy a szemekben. A súlyos bőrkiütések előtt láz és influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek (Stevens–Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis). Ezekről a mellékhatásokról ismeretlen gyakorisággal számoltak be (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Allergiás reakciók – azonnal kérjen orvosi segítséget

A Benlysta a beadás helyén jelentkező reakciót, illetve allergiás (túlérzékenységi) reakciót okozhat. Ezek gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek). Esetenként súlyosak (nem gyakran, 100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek), és életveszélyesek lehetnek. Ezek a súlyos reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő az első vagy a második Benlysta-kezelés napján, de később, néhány nappal azután is felléphetnek.

Ha az allergiás vagy a beadás helyén jelentkező reakció bármely alábbi tünetét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát:

- az arc, az ajkak, a száj vagy a nyelv feldagadása,
- sípoló légzés, nehézlégzés vagy légszomj,
- bőrkiütés,
- viszkető bőrduzzanat vagy csalánkiütések.

A Benlysta ritkán, kevésbé súlyos késői reakciókat is kiválthat, általában 5–10 nappal az injekció beadása után. Olyan tünetek tartoznak ide, mint például bőrkiütés, hányinger, fáradtságérzés, izomfájdalmak, fejfájás vagy az arc feldagadása.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, különösen ha a kettő vagy több jelentkezik egyidejűleg:

→ Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Fertőzések

A Benlysta megnövelheti Önnél fertőzések fellépésének valószínűségét, beleértve a húgyúti és légúti fertőzéseket. Ezek nagyon gyakoriak, és 10 betegből több mint 1-nél jelentkezhetnek. Egyes fertőzések súlyosak és nem gyakran halálos kimenetelűek is lehetnek.

Ha a fertőzésre utaló következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

- láz és/vagy hidegrázás,
- köhögés, légzési problémák,
- hasmenés, hányás,
- égő érzés vizeletürítés közben, gyakori vizeletürítés,
- meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy sebek a testen.

→ Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Depresszió és öngyilkosság

Benlysta-kezelés alatt jelentették depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek előfordulását, beleértve az öngyilkosságot is. A depresszió 10 betegből legfeljebb 1-nél, míg az öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek 100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek. Ha lehangoltnak érzi magát, önkárosító vagy egyéb nyugtalanító gondolatai vannak, vagy ha depressziós és úgy érzi, hogy rosszabbul érzi magát vagy új tünetek jelentkeznek:

→ Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy menjen kórházba.

Agyi fertőzések fokozott kockázata

Az immunrendszert gyengítő gyógyszerek, mint amilyen a Benlysta is, fokozhatja Önnél egy ritka, de súlyos és életveszélyes, *progresszív multifokális leukoencefalopátiának* (PML) nevezett agyi fertőzés kialakulásának valószínűségét.

A PML **tünetei** közé tartoznak többek között:

- emlékezetkiesés,
- gondolkodási zavar,
- beszédzavar vagy járási nehézség,
- látásvesztés.

→ Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiek közül bármelyik tünetet vagy hasonló panaszokat tapasztal, amelyek több napon át fennállnak.

Ha már a Benlysta-kezelés előtt is fennálltak Önnél ilyen panaszok:

➔ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha bármilyen változás következik be ezekben a panaszokban.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhet):

- baktériumok által okozott fertőzések (lásd fentebb a „Fertőzések” részt).

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- hőemelkedés vagy láz,
- az injekció beadása helyén jelentkező reakciók, például bőrkíütés, bőrpír, viszketés vagy duzzanat a Benlysta injekció beadásának helyén,
- viszketés, duzzanattal járó bőrkíütés (csakánkiütés), bőrkíütés,
- alacsony fehérvérsejtszám (vérvizsgálattal mutatható ki),
- orr-, torok- vagy gyomorfertőzés,
- kéz- vagy lábfájdalom,
- migrén,
- hányinger, hasmenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Benlysta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egy Benlysta előretöltött toll szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on), legfeljebb 12 órán át tárolható, fénytől védve. Hűtőszekrényből való kivételt követően a tollat **12 órán belül fel kell használni, ellenkező esetben meg kell semmisíteni.**

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Benlysta?

A készítmény hatóanyaga a belimumab.

Az 1 ml-es előretöltött injekciós toll 200 mg belimumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz. További információért lásd a „Fontos információ a Benlysta összetevőiről” című részt a 2. pontban.

Milyen a Benlysta külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Benlysta 1 ml színtelen vagy enyhén sárgás oldat, amely egyszer használatos előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba.

Csomagolásonként 1 db vagy 4 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 12 db előretöltött injekciós tollat (4 db előretöltött injekciós toll 3 dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban érhető el.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Használati útmutató lépésről lépésre az előretöltött injekciós toll használatához

Hetente egyszer

Kövesse az előretöltött injekciós toll helyes használatára vonatkozó alábbi utasításokat. Befolyásolhatja az injekciós toll megfelelő működését, amennyiben nem sikerül követni az utasításokat. Ezen túlmenően oktatást is kell kapnia az előretöltött injekciós toll használatáról.

Ezt a Benlysta-t **kizárólag a bőr alá** (szubkután) lehet beadni.

A gyógyszer nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében Ön és az Ön kezelését végző egészségügyi szakember jegyezze fel a Benlysta gyártási számát. Javasolt, hogy Ön is jegyezze fel ezt az adatot arra az esetre, ha megkérdeznék Öntől a későbbiekben.

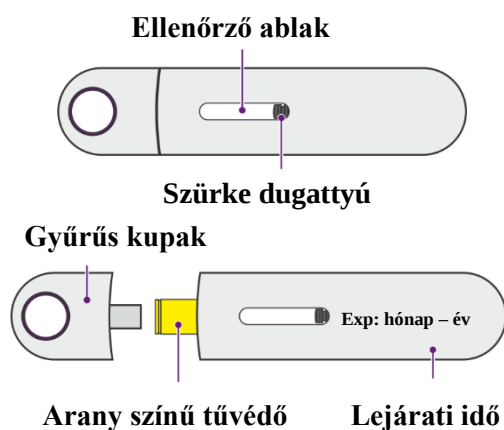
Tárolás

- Hűtőszekrényben tárolandó a beadás előtti 30 perctől kezdve.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- **Nem** fagyasztható!
- **Nem** használható fel, ha több mint 12 órán át szobahőmérsékleten tartózkodott a gyógyszer.

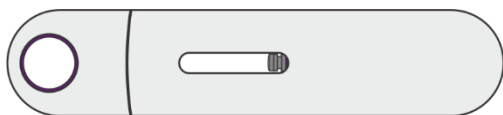
Figyelmeztetések

- Az előretöltött injekciós toll csak egyszer használható, utána megsemmisítendő.
- **Ne** ossza meg a Benlysta előretöltött injekciós tollát másikkal!
- **Ne** rázza fel!
- **Ne** használja fel az injekciót, amennyiben azt kemény felületre ejtették.
- **Ne** vegye le a gyűrűs kupakot hamarabb, csak közvetlenül az injekció beadása előtt.

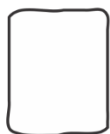
A Benlysta előretöltött injekciós toll részei



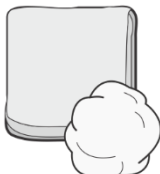
Az injekció beadásához szükséges kellékek



Benlysta előretöltött injekciós toll



**Alkoholos
törülőkendő**
(nem része a
csomagolásnak)



Gézlap vagy vattapamacs
(nem része a csomagolásnak)

1. Gyűjtse össze, és ellenőrizze a kellékeket

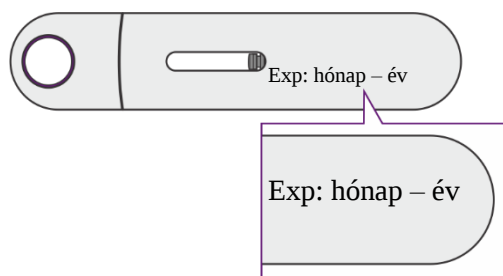
Gyűjtse össze a kellékeket

- Vegyen ki a hűtőszekrényből egy előretöltött injekciós tollat tartalmazó lezárt tálcát.
- Keressen egy kényelmes, jól megvilágított és tiszta felületet, és tegye elérhető közelségbe a következő kellékeket:
 - Benlysta előretöltött injekciós toll,
 - alkoholos törülőkendő (nem része a csomagolásnak),
 - gézlap vagy vattapamacs (nem része a csomagolásnak)
 - egy szorosan záró fedéllel ellátott tartály az injekciós toll eldobásához (nem része a csomagolásnak).
- **Ne** adja be az injekciót, ha nem áll rendelkezésre az összes felsorolt kellék.

Ellenőrizze a lejáratit időt

- Húzza le a fóliát a tálcáról, és vegye ki az előretöltött injekciós tollat.
- Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollon feltüntetett lejáratit időt (1. ábra).

1. ábra



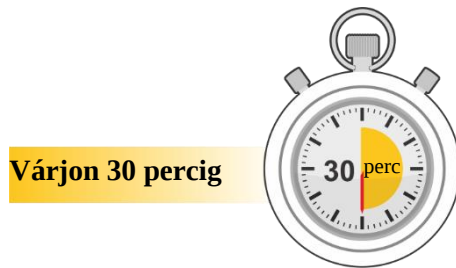
- **Ne** adja be, ha a lejáratí idő már elmúlt.

2. Készítse elő, és ellenőrizze az előretöltött injekciós tollat

Hagyja szobahőmérsékletűre felmelegedni.

- Hagyja az injekciós tollat szobahőmérsékleten 30 percen át (2. ábra). A hideg Benlysta beadása hosszabb időt vehet igénybe, és kellemetlen is lehet.

2. ábra



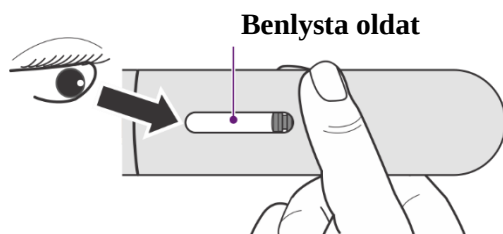
- **Ne** melegítse semmilyen más módon az injekciós tollat. Ne melegítse például mikrohullámú sütőben, meleg vízzel vagy közvetlen napsugárzással.
- **Ne** távolítsa el a gyűrűs kupakot ennél a lépésnél.

Vizsgálja meg a Benlysta oldatot

- Vizsgálja meg az ellenőrző ablakon keresztül, hogy a Benlysta oldat színtelen vagy enyhén sárgás színű (3. ábra).

Az normálisnak tekinthető, ha egy vagy több levegőbuborék látható az oldatban.

3. ábra



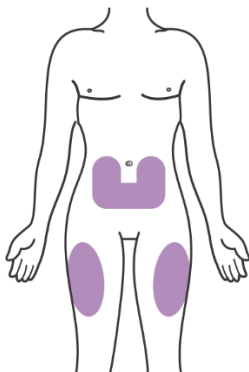
- **Ne** használja, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy szilárd részecskék láthatók benne.

3. Válassza ki, és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Válassza ki az injekció beadási helyét

- Válasszon ki egy területet az injekció beadásához (a hason vagy a combon), amint a 4. ábrán látható.

4. ábra

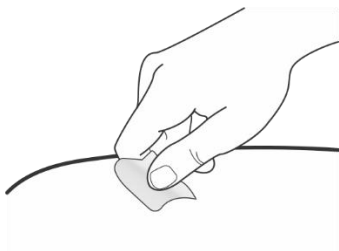


- Ha az előírt adaghoz 2 injekciót kell beadnia, és azonos területre adja be azokat, akkor egymástól legalább 5 cm távolságra szúrja be a két injekciót.
- **Ne** adja be mindig ugyanarra a helyre. Ezzel megelőzheti a bőr megkeményedését.
- **Ne** adja be olyan területre, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy kemény.
- **Ne** adja be 5 cm-nél közelebb a köldökhöz.

A beadás helyének megtisztítása

- Mossa meg a kezét.
- Tisztítsa meg a beadás helyét alkoholos törlőkendővel letörölve (5. ábra). Hagyja megszáradni a bőrt.

5. ábra



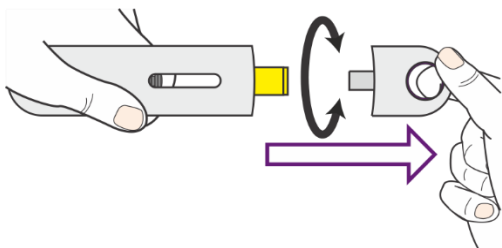
- **Ne** érintse meg újra ezt a területet mielőtt beadja az injekciót.

4. Előkészület a befecskendezéshez

Távolítsa el a gyűrűs kupakot.

- **Ne** vegye le a gyűrűs kupakot hamarabb, hanem csak közvetlenül az injekció beadása előtt.
- A gyűrűs kupakot húzással vagy csavarással vegye le. A gyűrűs kupak lecsavarható az óramutató járásával megegyező vagy ellenkező irányba egyaránt (6. ábra).

6. ábra

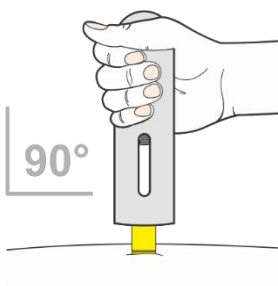


- Ne tegye vissza a gyűrűs kupakot az injekciós tollra.

Az injekciós toll megfelelő helyzetben tartása

- Tartsa a tollat kényelmesen úgy, hogy közben rálásson az ellenőrző ablakra. Ez azért fontos, hogy biztos lehessen benne, hogy a teljes adagot beadta (7. ábra).

7. ábra



- Ha szükséges, feszítse meg a beadás helyét a bőr húzásával vagy megnyújtásával.
- Tartsa a tollat merőlegesen a beadás helyén (90°-os szögben). Bizonyosodjon meg arról, hogy az arany színű tűvédő egyenesen fekszik a bőrön.

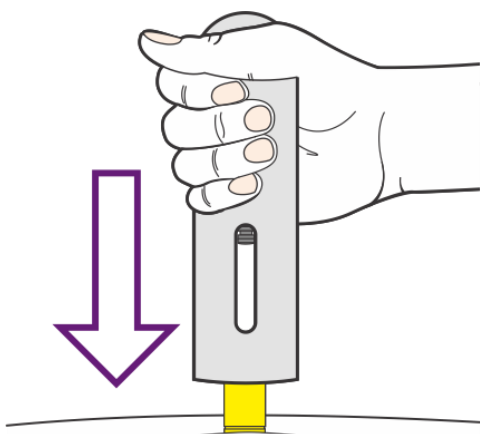
5. A Benlysta befecskendezése

A befecskendezés elindítása

- Erősen nyomja le teljesen az injekciós tollat, bele a beadási helybe, és tartsa egy helyben (8. ábra).

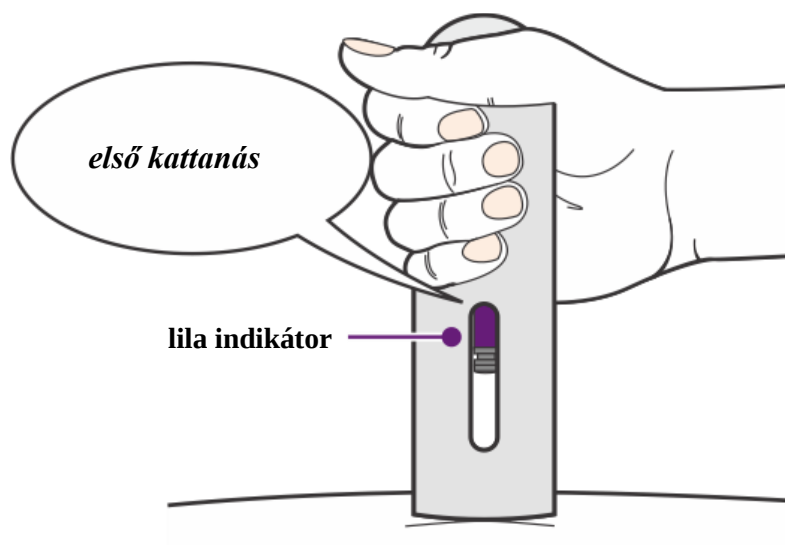
Ezáltal a tű beszűrődik és a befecskendezés megkezdődik.

8. ábra



Hallhat egy első kattánást a befecskendezés kezdetekor. Látni fogja, ahogyan a lila színű indikátor végighalad az ellenőrző ablakban (9. ábra).

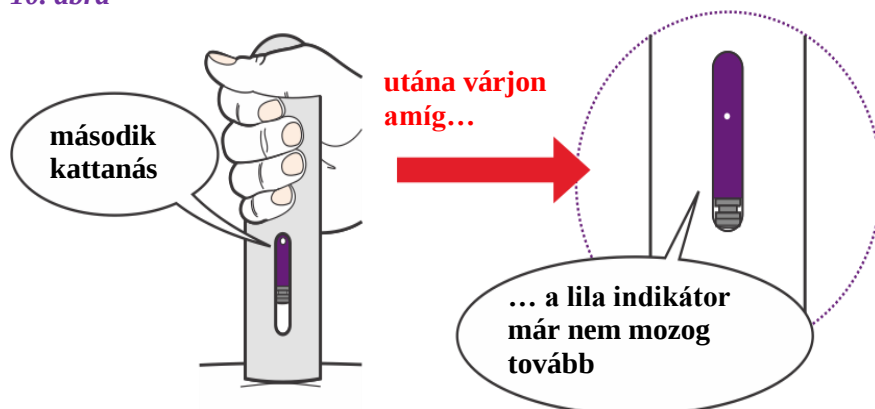
9. ábra



A befecskendezés befejezése

Tartsa tovább lenyomva az injekciós tollat mindaddig, amíg a lila indikátor már nem mozog tovább. Hallhat egy második kattánást néhány másodperccel azelőtt, mielőtt a lila indikátor megáll (10. ábra).

10. ábra



A teljes befecskendezés akár 15 másodpercbe is telhet.

- Amikor a befecskendezés befejeződött, emelje fel a tollat a beadás helyéről.

6. Eldobás és vizsgálat

A használt injekciós toll eldobása

- Ne helyezze vissza a gyűrűs kupakot az injekciós tollra.
- Dobja ki a használt injekciós tollat és gyűrűs kupakot egy jól záródó fedéllel ellátott tartályba.

- Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy hogyan ártalmatlanítsa a használt injekciós tollakat vagy az ezeket tartalmazó tartályt.
- **Ne** hasznosítsa újra vagy ne dobja a háztartási hulladékba a használt injekciós tollat vagy az az ezeket tartalmazó tartályt.

Vizsgálja meg a befecskendezés helyét

Jelen lehet kis mennyiségű vér a befecskendezés helyén.

- Ha szükséges, nyomjon egy vattapamacsot vagy gézlapot a beadás helyére.
- **Ne** dörzsölje a beadás helyét.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Benlysta 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

belimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Benlysta, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Benlysta alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Benlysta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Benlysta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Használati útmutató lépésről lépésre az előretöltött fecskendő használatához

1. Milyen típusú gyógyszer a Benlysta, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A **Benlysta bőr alá adott (szubkután) injekcióban a lupusz** (bőrfarkas, szisztémás lupusz eritematózus, SLE) **kezelésére alkalmazott gyógyszer** felnőtteknél (18 éves és annál idősebb korban), akiknek a betegsége továbbra is nagyon aktív a standard kezelés ellenére. Ezenkívül a Benlysta-t más gyógyszerekkel kombinálva olyan felnőtt betegek kezelésére is alkalmazzák, akik aktív lupusz nefritiszben (vagyis a lupuszhoz kapcsolódó vesegyulladásban) szenvednek.

A lupusz egy olyan betegség, amelyben az immunrendszer (a fertőzések elleni védekezőrendszer) az Ön saját sejtjeit és szöveteit támadja meg, aminek következtében gyulladás és szervkárosodás alakul ki. Ez a test szinte minden szervét érintheti, és a feltételezések szerint a *B-sejtnek* nevezett fehérvérsejt típus játszik szerepet benne.

A Benlysta **belimumabot** (egy *monoklonális ellenanyagot*) tartalmaz. Csökkenti a vérben a B-sejtek számát azáltal, hogy blokkolja a BLyS nevű fehérje hatását, amelynek segítségével a B-sejtek hosszabb ideig élnek, és amely nagy mennyiségben található a lupuszos betegek vérében.

Ön a Benlysta-t a lupusz kezelésére alkalmazott megszokott gyógyszerei mellett fogja kapni.

2. Tudnivalók a Benlysta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Benlysta-t

- ha **allergiás** a belimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
➔ **Beszélje meg kezelőorvosával**, ha ez érvényes lehet Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Benlysta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha pillanatnyilag fennálló vagy hosszan tartó **fertőzése** van, vagy gyakran szenved fertőző betegségekben. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Benlysta-t.
- ha azt tervezi, hogy **védőoltást** kapjon, vagy az elmúlt 30 napon belül oltást kapott. Bizonyos oltásokat nem szabad közvetlenül a Benlysta-kezelés előtt vagy a kezelés alatt beadni.
- ha Önnél a lupusz az **idegrendszer** érinti,
- ha Ön **HIV-pozitív** vagy **alacsony az immunglobulin-szintje**,
- ha **hepatitisz B- vagy C-fertőzése** van vagy volt,
- ha Önnek **szervátültetése**, vagy **csontvelő- vagy őssejt-transzplantációja** volt,
- ha Önnek **rosszindulatú daganatos megbetegedése** volt,
- ha Benlysta alkalmazása után korábban bármikor **súlyos bőrkiütés, bőrhámlás, felhólyagosodás** alakult ki Önnél, és/vagy **fekélyes sebek jelentek meg a szájában**.

➔ **Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek bármelyike érvényes lehet Önre.

Depresszió és öngyilkosság

Benlysta-kezelés alatt jelentették depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek előfordulását, beleértve az öngyilkosságot is. Jelezze kezelőorvosának, amennyiben Önnél korábban előfordultak ilyen állapotok. Ha bármikor új tünetek megjelenését vagy a meglévők rosszabbodását érzékeli:

➔ **Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy menjen kórházba.**

Ha lehangoltnak érzi magát vagy önkárosító illetve öngyilkossági gondolatai vannak, hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol erről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegájékoztatót. Megkérheti őket, hogy mondják meg, ha az Ön hangulatában vagy magatartásában bekövetkező változásokat aggasztónak találják.

Súlyos bőrreakciók

Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális nekrolízisről számoltak be a Benlysta-alkalmazásával kapcsolatban.

➔ **Hagyja abba a Benlysta alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.**

Figyeljen a fontos tünetekre

Azoknál a betegeknél, akik az immunrendszerre ható gyógyszert szednek, fokozott lehet a fertőzések előfordulásának kockázata, beleértve a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű ritka, de súlyos agyi fertőzést.

➔ **Olvassa el a betegájékoztató 4. pontjában „Az agyi fertőzés megnövekedett kockázata” című részben található információkat.**

A gyógyszer nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében Ön és az Ön kezelését végző egészségügyi szakember jegyezze fel a Benlysta gyártási számát. Javasolt, hogy Ön is jegyezze fel ezt az adatot arra az esetre, ha megkérdeznék Öntől a későbbiekben.

Gyermekek és serdülők

A Benlysta szubkután injekcióban nem adható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Benlysta

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösképpen tájékoztassa kezelőorvosát, ha az immunrendszerére ható gyógyszerekkel kezelik, beleértve bármilyen olyan gyógyszert, amely a B-sejtekre fejt ki hatását (rosszindulatú daganat vagy gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák őket).

A Benlysta ilyen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása csökkentheti az immunrendszere hatékonyságát. Ez növelheti súlyos fertőzések előfordulásának kockázatát Önnél.

Terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás fogamzóképes korban lévő nők esetében

- **Alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert** a Benlysta-kezelés időtartama alatt és az utolsó adag után még legalább 4 hónapig.

Terhesség

Ha Ön terhes, a Benlysta-kezelés általában nem ajánlott.

- **Mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes**, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy alkalmazhatja-e a Benlysta-t.
- **Ha a Benlysta-kezelés alatt teherbe esik**, mondja el kezelőorvosának.

Szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha Ön szoptat. A Benlysta valószínűleg átjuthat az anyatejbe. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy fel kell-e függeszteni a Benlysta-kezelést, amíg szoptat, vagy abba kell-e hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Benlysta-nak lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek csökkenthetik az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Fontos információ a Benlysta összetevőiről

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Benlysta-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Benlysta-t a bőr alá kell befecskendezni, minden héten ugyanazon a napon.

Mennyit kell adagolni?

Felnőttek (18 éves vagy idősebb)

Szisztémás lupusz eritematózus (SLE)

Az ajánlott adag 200 mg (egy fecskendő teljes tartalma) hetente egyszer.

Lupusz nefritisz

A javasolt adag mindenkinél más lehet. Kezelőorvosa fogja felírni a megfelelő adagot az Ön számára, amely az alábbiak valamelyike lehet:

- 200 mg-os adag (egy injekciós toll teljes tartalma) hetente egyszer.

vagy

- 400 mg-os adag (két injekciós toll teljes tartalma ugyanazon a napon) hetente egyszer 4 hétig. Ezt követően a javasolt adag 200 mg (egy injekciós toll teljes tartalma) hetente egyszer.

Ha szeretné megváltoztatni a beadás napját

Adja be az adagot az új napon (abban az esetben is, ha a legutóbbi adag óta kevesebb mint egy hét telt csak el). Folytassa az új heti adagolási sémát ettől a naptól.

A Benlysta beadása

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek vagy gondviselőjének, hogy hogyan kell befecskendezni a Benlysta-t. A Benlysta előretöltött fecskendővel beadott első injekció beadását a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felügyelni fogja. Miután megtanították Önt a fecskendő használatára, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember dönthet úgy, hogy Ön beadhatja magának az injekciót, vagy a gondviselője adja be Önnek. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember azt is el fogja mondani Önnek, hogy milyen panaszokra és tünetekre kell figyeljen a Benlysta alkalmazása alatt, mivel súlyos allergiás reakciók fordulhatnak elő (lásd az „Allergiás reakciók” részt a 4. pontban).

A Benlysta-t a bőr alá kell befecskendeznie a has területén vagy a láb felső részén (combon).

A Benlysta szubkután injekciót nem szabad érbe (vénába, *intravénásan*) beadni.

Az előretöltött fecskendő használatára vonatkozó útmutató ezen betegájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Benlysta-t alkalmazott

Ha ez előfordul, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi dolgozóval, aki figyelni fogja Önnél a mellékhatásokra utaló panaszokat és tüneteket, és amennyiben szükséges, kezeli ezeket. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a dobozt vagy ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette alkalmazni a Benlysta-t

Adja be az elmulasztott adagot amint eszébe jut. Utána folytassa az eddig megszokott heti adagolási sémát, vagy kezdjen új adagolási sémát attól a naptól kezdve, amikor az elmulasztott adagot beadta. Ha nem veszi észre a következő adag beadásának esedékes időpontja előtt, hogy elmulasztott egy adagot, akkor csak adja be a szokásos időpontban a következő adagot.

A Benlysta-kezelés leállítása

Kezelőorvosa fog dönteni arról, ha a Benlysta alkalmazását abba kell hagyja.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Benlysta alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a súlyos bőrreakció alábbi tüneteinek bármelyikét észleli:

- vöröses foltok a törzsön, a foltok célkeresztre emlékeztetnek vagy kör alakúak, a közepükön gyakran hólyagokkal; bőrhámlás, fekélyes sebek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy a szemekben. A súlyos bőrkiütések előtt láz és influenzaszerű tünetek

jelentkezhetnek (Stevens–Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis). Ezekről a mellékhatásokról ismeretlen gyakorisággal számoltak be (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Allergiás reakciók – azonnal kérjen orvosi segítséget

A Benlysta a beadás helyén jelentkező reakciót, illetve allergiás (túlérzékenységi) reakciót okozhat. Ezek gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek). Esetenként súlyosak (nem gyakran, 100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek), és életveszélyesek lehetnek. Ezek a súlyos reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő az első vagy a második Benlysta-kezelés napján, de később, néhány nappal azután is felléphetnek.

Ha az allergiás vagy a beadás helyén jelentkező reakció bármely alábbi tünetét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát:

- az arc, az ajkak, a száj vagy a nyelv feldagadása;
- sípoló légzés, nehézlégzés vagy légszomj;
- bőrkiütés;
- viszkető bőrduzzanat vagy csalánkiütések.

A Benlysta ritkán, kevésbé súlyos késői reakciókat is kiválthat, általában 5-10 nappal az injekció beadása után. Olyan tünetek tartoznak ide, mint például bőrkiütés, hányinger, fáradtságérzés, izomfájdalmak, fejfájás és/vagy az arc feldagadása.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, különösen ha a kettő vagy több jelentkezik egyidejűleg:
➔ **Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.**

Fertőzések

A Benlysta megnövelheti Önnél fertőzések fellépésének valószínűségét, beleértve a húgyúti és légúti fertőzéseket. Ezek nagyon gyakoriak, és 10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek. Egyes fertőzések súlyosak és ritkán halálos kimenetelűek is lehetnek.

Ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

- láz és/vagy hidegrázás,
- köhögés, légzési problémák,
- hasmenés, hányás,
- égő érzés vizeletürítés közben, gyakori vizeletürítés,
- meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy sebek a testen.

➔ **Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.**

Depresszió és öngyilkosság

Benlysta-kezelés alatt jelentették depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek előfordulását, beleértve az öngyilkosságot is. A depresszió 10 betegből legfeljebb 1-nél, míg az öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek 100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek. Ha lehangoltnak érzi magát, önkárosító vagy egyéb nyugtalanító gondolatai vannak, vagy ha depressziós és úgy érzi, hogy rosszabbul érzi magát vagy új tünetek jelentkeznek:

➔ **Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy menjen kórházba.**

Agyi fertőzések fokozott kockázata

Az immunrendszert gyengítő gyógyszerek, mint amilyen a Benlysta is, fokozhatja Önnél egy ritka, de súlyos és életveszélyes, *progresszív multifokális leukoencefalopátiának* (PML) nevezett agyi fertőzés előfordulásának valószínűségét.

A PML **tünetei** közé tartoznak többek között:

- emlékezetkiesés,
- gondolkodási zavar,
- beszédzavar vagy járási nehézség,

- látásvesztés.
- ➔ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha a fentiek közül bármelyik tünetet vagy hasonló panaszokat tapasztal, amelyek több napon át fennállnak.

Ha már a Benlysta-kezelés előtt is fennálltak Önnél ilyen panaszok:

- ➔ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha bármilyen változás következik be ezekben a panaszokban.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhet):

- baktériumok által okozott fertőzések (lásd fentebb a „Fertőzések” részt).

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- hőemelkedés vagy láz,
- az injekció beadása helyén jelentkező reakciók, például bőrkíütés, bőrpír, viszketés vagy duzzanat a Benlysta injekció beadásának helyén,
- viszketés, duzzanattal járó bőrkíütés (csakánkiütés), bőrkíütés,
- alacsony fehérvérsejtszám (vérvizsgálattal mutatható ki),
- orr-, torok- vagy gyomorfertőzés,
- kéz- vagy lábfájdalom,
- migrén,
- hányinger, hasmenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Benlysta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2° C–8° C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egy Benlysta előretöltött fecskendő szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on), legfeljebb 12 órán át tárolható, fénytől védve. Hűtőszekrényből való kivételt követően a fecskendőt **12 órán belül fel kell használni, ellenkező esetben meg kell semmisíteni.**

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Benlysta?

A készítmény hatóanyaga a belimumab.

Az 1 ml-es előretöltött fecskendő 200 mg belimumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 80, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz. További információért lásd a „Fontos információ a Benlysta összetevőiről” című részt a 2. pontban.

Milyen a Benlysta külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Benlysta 1 ml színtelen vagy enyhén sárgás oldat, amely tűsapkával ellátott egyszer használatos előretöltött fecskendőben kerül forgalomba.

Csomagolásonként 1 db vagy 4 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban érhető el.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Használati útmutató lépésről lépésre az előretöltött fecskendő használatához

Hetente egyszer

Kövesse az előretöltött fecskendő helyes használatára vonatkozó alábbi utasításokat. Befolyásolhatja az előretöltött fecskendő megfelelő működését, amennyiben nem sikerül követni az utasításokat. Ezen túlmenően oktatást is kell kapnia az előretöltött fecskendő használatáról.

Ezt a Benlysta-t **kizárólag a bőr alá** (*szubkután*) lehet beadni.

A gyógyszer nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében Ön és az Ön kezelését végző egészségügyi szakember jegyezze fel a Benlysta gyártási számát. Javasolt, hogy Ön is jegyezze fel ezt az adatot arra az esetre, ha megkérdeznék Öntől a későbbiekben.

Tárolás

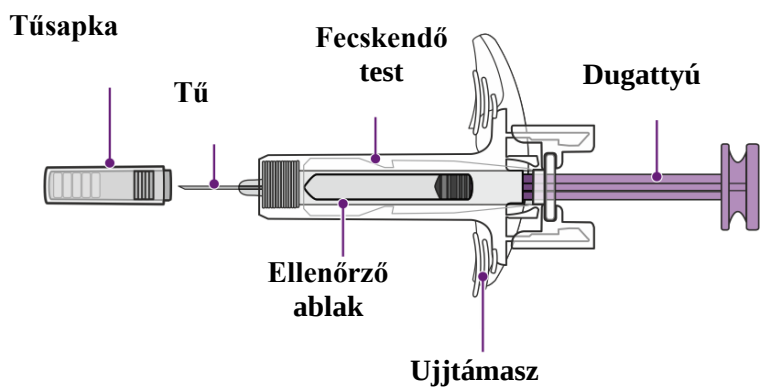
- Hűtőszekrényben tárolandó a beadás előtti 30 perctől kezdve.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- **Nem** fagyasztható!
- **Nem** használható fel, ha több mint 12 órán át szobahőmérsékleten tartózkodott a gyógyszer.

Figyelmeztetések

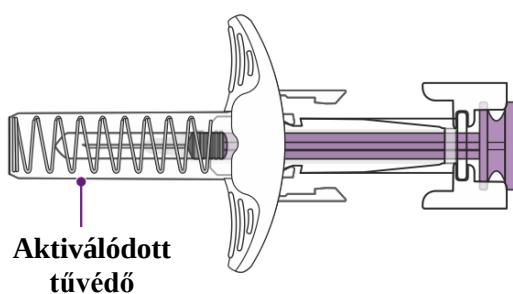
- Az előretöltött fecskendő csak egyszer használható, utána megsemmisítendő.
- **Ne** ossza meg a Benlysta előretöltött fecskendőjét másikkal!
- **Ne** rázza fel!
- **Ne** használja fel az injekciót, amennyiben azt kemény felületre ejtették.
- **Ne** vegye le a tűvédő sapkát hamarabb, csak közvetlenül az injekció beadása előtt.

A Benlysta előretöltött fecskendő részei

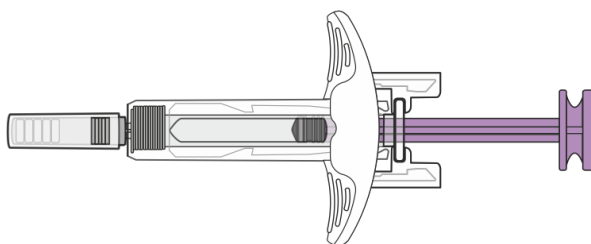
Használat előtt



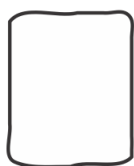
Használat után – a tűvédő befedi a tűt



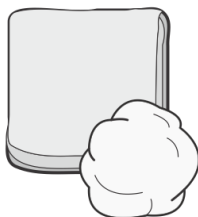
Az injekció beadásához szükséges kellékek



Benlysta előretöltött fecskendő



Alkoholos törlekendő
(nem része a csomagolásnak)



Gézlap vagy vattapamacs
(nem része a csomagolásnak)

1. Gyűjtse össze, és ellenőrizze a kellékeket

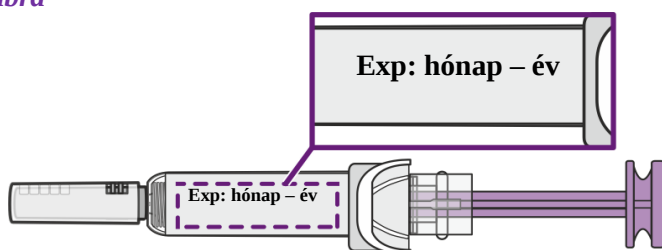
Gyűjtse össze a kellékeket

- Vegyen ki a hűtőszekrényből egy előretöltött fecskendőt tartalmazó lezárt tálcát.
- Keressen egy kényelmes, jól megvilágított és tiszta felületet, és tegye elérhető közelségbe a következő kellékeket:
 - Benlysta előretöltött fecskendő,
 - alkoholos törölkendő *(nem része a csomagolásnak)*,
 - gézlap vagy vattapamacs *(nem része a csomagolásnak)*
 - egy szorosan záró fedéllel ellátott tartály a fecskendő eldobásához *(nem része a csomagolásnak)*.
- **Ne** adja be az injekciót, ha nem rendelkezik az összes felsorolt kellék.

Ellenőrizze a lejáratit időt

- Húzza le a fóliát a tálcáról, és vegye ki az előretöltött fecskendőt.
- Ellenőrizze a fecskendőn feltüntetett lejáratit időt (1. ábra).

1. ábra



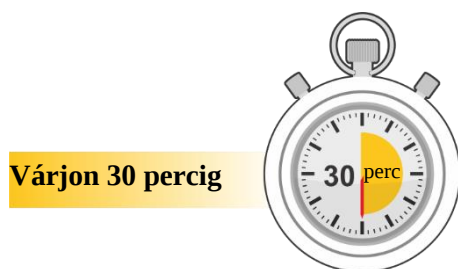
- **Ne** adja be, ha a lejáratit idő már elmúlt.

2. Készítse elő, és ellenőrizze az előretöltött fecskendőt

Hagyja szobahőmérsékletűre felmelegedni.

- Hagyja a fecskendőt szobahőmérsékleten 30 percen át (2. ábra). A hideg Benlysta beadása hosszabb időt vehet igénybe, és kellemetlen is lehet.

2. ábra



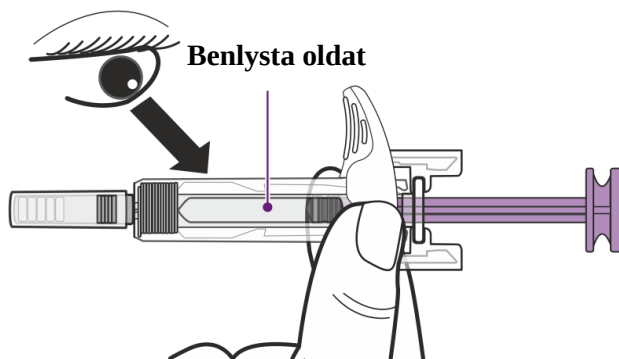
- **Ne** melegítse semmilyen más módon a fecskendőt. Ne melegítse például mikrohullámú sütőben, meleg vízzel vagy közvetlen napsugárzással.
- **Ne** távolítsa el a tűsapkát ennél a lépésnél.

Vizsgálja meg a Benlysta oldatot

- Vizsgálja meg az ellenőrző ablakon keresztül, hogy a Benlysta oldat színtelen vagy enyhén sárgás színű (3. ábra).

Az normálisnak tekinthető, ha egy vagy több levegőbuborék látható az oldatban.

3. ábra



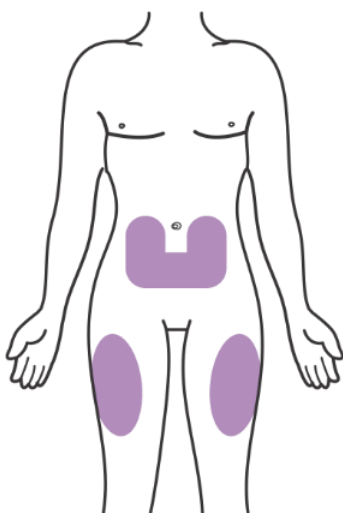
- **Ne** használja, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy szilárd részecskék láthatók benne.

3. Válassza ki, és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Válassza ki az injekció beadási helyét

- Válasszon ki egy területet az injekció beadásához (a hason vagy a combon), amint a 4. ábrán látható.

4. ábra



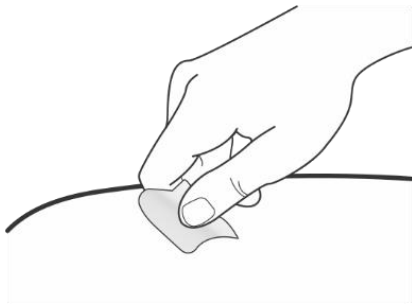
- Ha az előírt adaghoz 2 injekciót kell beadnia, és azonos területre adja be azokat, akkor egymástól legalább 5 cm távolságra szúrja be a két injekciót.
- **Ne** adja be mindig ugyanarra a helyre. Ezzel megelőzheti a bőr megkeményedését.
- **Ne** adja be olyan területre, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy kemény.

- **Ne** adja be 5 cm-nél közelebb a köldökhöz.

A beadás helyének megtisztítása

- Mossa meg a kezét.
- Tisztítsa meg a beadás helyét alkoholos törlőkendővel letörölve (5. ábra). Hagyja megszáradni a bőrt.

5. ábra

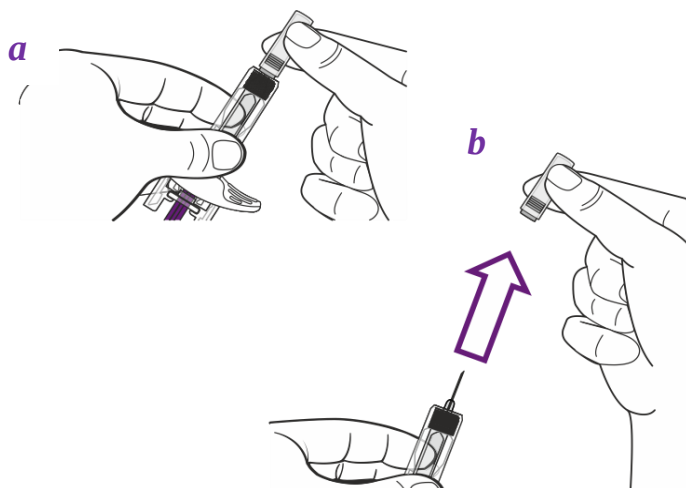


- **Ne** érintse meg újra ezt a területet mielőtt beadja az injekciót.

4. Előkészület a befecskendezéshez

- **Ne** vegye le a tűsapkát hamarabb, hanem csak közvetlenül az injekció beadása előtt.
- Tartsa az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és a tűt magától eltartva (6.a ábra).
- Vegye le a tűsapkát egyenesen lehúzáva (6.b ábra)

6. ábra



Esetleg láthat egy csepp folyadékot a tű végén. Ez normális.

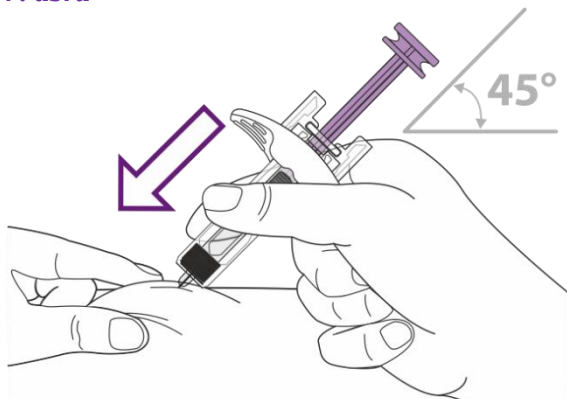
- **Ne** érintse hozzá a tűt semmilyen felülethez.
- **Ne** nyomja ki a buborékokat a fecskendőből.
- **Ne** tegye vissza a tűsapkát a fecskendőre.

5. A Benlysta befecskendezése

A tű beszúrása

- Fogja a fecskendőt az egyik kezével.
- A szabad kezével gyengéden csípje össze a bőrt a beadás helyén (7. ábra).
- Egy határozott mozdulattal, kissé megdöntve (45°-os szögben) szúrja be teljesen a tűt az összezsíptatott bőrredőbe.

7. ábra

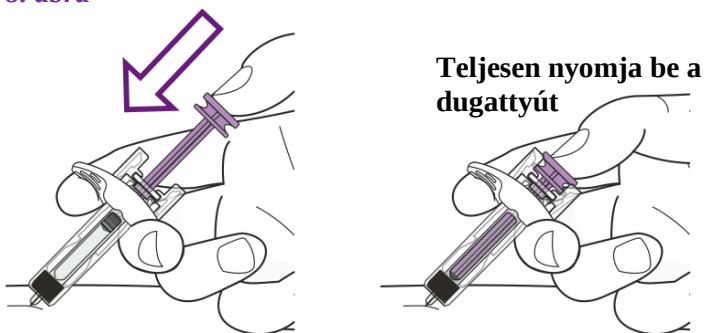


- Miután a tűt teljesen beszúrta, eressze el a bőrt.

A befecskendezés befejezése

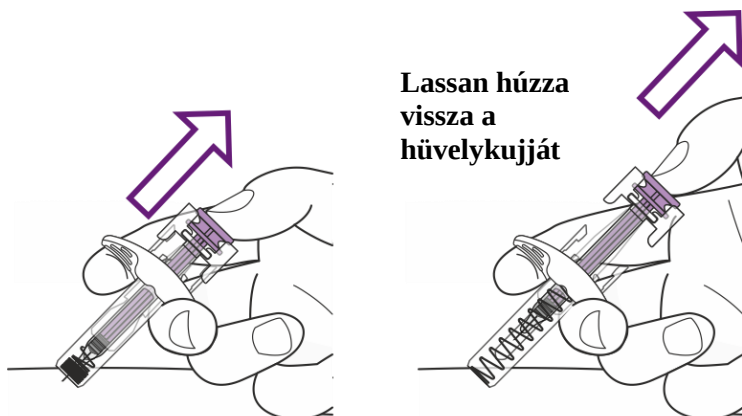
- Nyomja be teljesen a dugattyút, amíg az oldat teljes mennyisége befecskendezésre kerül (8. ábra).

8. ábra



Továbbra is tartva a fecskendőt, lassan húzza vissza a hüvelykujját, hogy a dugattyú visszaemelkedjen (9. ábra). A tű lassan, magától vissza fog húzódni a tűvédőbe.

9. ábra



6. Eldobás és ellenőrzés

A használt fecskendő eldobása

- Dobja ki a használt fecskendőt és tűsapkát egy jól záródó fedéllel ellátott tartályba.
- Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy hogyan ártalmatlanítsa a használt fecskendőt vagy az ezeket tartalmazó tartályt.
- **Ne** hasznosítsa újra vagy ne dobja a háztartási hulladékba a használt fecskendőt vagy az az ezeket tartalmazó tartályt.

Vizsgálja meg a befecskendezés helyét

Jelen lehet kis mennyiségű vér a befecskendezés helyén.

- Ha szükséges, nyomjon egy vattapamacsot vagy gézlapot a beadás helyére.
- **Ne** dörzsölje a beadás helyét.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Benlysta 120 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Benlysta 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

belimumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Benlysta, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Benlysta alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Benlysta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Benlysta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Benlysta, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A **Benlysta infúzióban a lupusz** (bőrfarkas, szisztémás lupusz eritematózus, SLE) **kezelésére alkalmazott gyógyszer** felnőtteknél és gyermekeknél (5 éves és annál idősebb korban), akiknek a betegsége továbbra is nagyon aktív a standard kezelés ellenére. Ezenkívül a Benlysta-t más gyógyszerekkel kombinálva olyan felnőtt betegek kezelésére is alkalmazzák, akik aktív lupusz nefritiszben (vagyis a lupuszhoz kapcsolódó vesegyulladásban) szenvednek.

A lupusz egy olyan betegség, amelyben az immunrendszer (a fertőzések elleni védekezőrendszer) az Ön saját sejtjeit és szöveteit támadja meg, aminek következtében gyulladás és szervkárosodás alakul ki. Ez a test szinte minden szervét érintheti, és a feltételezések szerint a *B-sejtnek* nevezett fehérvérsejt típus játszik szerepet benne.

A Benlysta **belimumabot** (egy *monoklonális ellenanyagot*) tartalmaz. Csökkenti a vérben a B-sejtek számát azáltal, hogy blokkolja a BLyS nevű fehérje hatását, amelynek segítségével a B-sejtek hosszabb ideig élnek, és amely nagy mennyiségben található a lupuszos betegek vérében.

Ön a Benlysta-t a lupusz kezelésére alkalmazott megszokott gyógyszerei mellett fogja kapni.

2. Tudnivalók a Benlysta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Benlysta-t

- ha **allergiás** a belimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

➔ **Beszélje meg kezelőorvosával**, ha ez érvényes lehet Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Benlysta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha pillanatnyilag fennálló vagy hosszan tartó **fertőzése** van, vagy gyakran szenved fertőző betegségeiben (*lásd 4. pont*). Orvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Benlysta-t.
- ha azt tervezi, hogy **védőoltást** kapjon, vagy a közelmúltban (az elmúlt 30 napon belül) oltást kapott. Bizonyos oltásokat nem szabad közvetlenül a Benlysta-kezelés előtt vagy a kezelés alatt beadni.
- ha Önnél a lupusz az **idegrendszert érinti**,
- ha Ön **HIV-pozítív** vagy **alacsony az immunglobulin-szintje**,
- ha **hepatitisz B- vagy C-fertőzése** van vagy volt,
- ha Önnek **szervátültetése**, vagy **csontvelő- vagy őssejt-transzplantációja** volt,
- ha Önnek **rosszindulatú daganatos megbetegedése** volt,
- ha Benlysta alkalmazása után korábban bármikor **súlyos bőrkiütés, bőrhámlás, felhólyagosodás** alakult ki Önnél, és/vagy **fekélyes sebek jelentek meg a szájában**.

➔ **Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek bármelyike érvényes lehet Önre.

Depresszió és öngyilkosság

Benlysta-kezelés alatt jelentették depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek előfordulását, beleértve az öngyilkosságot is. Jelezze kezelőorvosának, amennyiben Önnél korábban előfordultak ilyen állapotok. Ha bármikor új tünetek megjelenését vagy a meglévők rosszabbodását érzékeli:

➔ **Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy menjen kórházba.**

Ha lehangoltnak érzi magát vagy önkárosító illetve öngyilkossági gondolatai vannak, hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol erről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegájékoztatót. Megkérheti őket, hogy mondják meg, ha az Ön hangulatában vagy magatartásában bekövetkező változásokat aggasztónak találják.

Súlyos bőrreakciók

Stevens–Johnson-szindrómáról és toxikus epidermális nekrolízisről számoltak be a Benlysta-alkalmazásával kapcsolatban.

➔ **Hagyja abba a Benlysta alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.**

Figyeljen a fontos tünetekre

Azoknál a betegeknél, akik az immunrendszerre ható gyógyszert szednek, fokozott lehet a fertőzések kialakulásának kockázata, beleértve a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű ritka, de súlyos agyi fertőzést is.

➔ **Olvassa el a betegájékoztató 4. pontjában „Az agyi fertőzés megnövekedett kockázata” című részben található információkat.**

A gyógyszer nyomonkövetésének elősegítése érdekében az Ön kezelését végző egészségügyi szakember fel kell jegyezze a Benlysta gyártási számát az Ön kórlapjára. Javasolt, hogy Ön is feljegyezze ezt az adatot arra az esetre, ha esetleg megkérdeznék Öntől a későbbiekben.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmas:

- 5 évesnél fiatalabb SLE-ben szenvedő gyermekek kezelésére;
- 18 évesnél fiatalabb aktív lupusz nefritiszben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Benlysta

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösképpen tájékoztassa kezelőorvosát, ha az immunrendszerére ható gyógyszerekkel kezelik, beleértve bármilyen olyan gyógyszert, amely a B-sejtekre fejt ki hatását (rosszindulatú daganat vagy gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák őket).

A Benlysta ezen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása az immunrendszere hatékonyságát csökkentheti. Ez növelheti súlyos fertőzések előfordulásának kockázatát.

Terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás fogamzóképes korban lévő nők esetében

- **Alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert** a Benlysta-kezelés időtartama alatt és az utolsó adag után még legalább 4 hónapig.

Terhesség

Ha Ön terhes, a Benlysta-kezelés általában nem ajánlott.

- **Mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes**, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy részesülhet-e Benlysta-kezelésben.
- **Ha a Benlysta-kezelés alatt teherbe esik**, mondja el kezelőorvosának.

Szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha Ön szoptat. A Benlysta valószínűleg átjuthat az anyatejbe. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy fel kell-e függeszteni a Benlysta-kezelést, amíg szoptat, vagy abba kell-e hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Benlysta-nak lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek csökkenthetik az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Fontos információ a Benlysta összetevőiről

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Benlysta-t?

A Benlysta-t egy egészségügyi szakember vagy orvos fogja Önnek beadni egy visszerbe cseppinfúzióban (intravénás infúzió), egy óra alatt.

Felnőttek és gyermekek (5 éves vagy idősebb)

Kezelőorvosa az Ön testtömegétől függően fogja meghatározni a megfelelő adagot. Az ajánlott adag testtömeg-kilogrammonként 10 mg.

A Benlysta-t általában a kezelés első napján, majd 14 és 28 nappal később kapja. Ezt követően általában négyhetenként egyszer kap Benlysta-t.

Az infúzió előtt alkalmazott gyógyszerek

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Benlysta-kezelés előtt olyan gyógyszereket ad Önnek, amelyek segítenek valamennyi infúziós reakciót enyhíteni. Ezek közé tartozhat egy úgynevezett antihisztamin és egy lázcsillapító, amely a magas testhőmérséklet kialakulását akadályozza meg. Önt gondos megfigyelés alatt fogják tartani, és ha bármilyen reakció jelentkezik, azt kezelni fogják.

A Benlysta-kezelés leállítása

Kezelőorvosa fog dönteni arról, ha a Benlysta-kezelést le kell állítani.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Benlysta alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a súlyos bőrreakció alábbi tüneteinek bármelyikét észleli:

- vöröses foltok a törzsön, a foltok célkeresztre emlékeztetnek vagy kör alakúak, a közepükön gyakran hólyagokkal; bőrhámlás, fekélyes sebek a szájbán, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy a szemekben. A súlyos bőrkiütések előtt láz és influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek (Stevens–Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis). Ezekről a mellékhatásokról ismeretlen gyakorisággal számoltak be (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Allergiás reakciók – azonnal kérjen orvosi segítséget

A Benlysta az infúzióval kapcsolatos reakciót, illetve allergiás (*túlérzékenységi*) reakciót okozhat. Ezek gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek). Esetenként súlyosak (nem gyakran, 100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek), és életveszélyesek lehetnek. Ezek a súlyos reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő az első vagy a második Benlysta-kezelés napján, de később, néhány nappal később is felléphetnek.

Ha allergiás vagy infúziós reakció bármely alábbi tünetét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát:

- az arc, az ajkak, a száj vagy a nyelv feldagadása,
- sípoló légzés, nehézlégzés vagy légszomj,
- bőrkiütés,
- viszkető bőrdudorok vagy csalánkiütések.

A Benlysta ritkán, kevésbé súlyos késői reakciókat is kiválthat, általában 5-10 nappal az infúzió alkalmazása után. Olyan tünetek tartoznak ide, mint például bőrkiütés, hányinger, fáradtságérzés, izomfájdalmak, fejfájás és/vagy az arc feldagadása.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, különösen ha a fentihez hasonló tünetek kombinációját tapasztalja:

➔ Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Fertőzések

A Benlysta megnövelheti Önnél fertőzések kialakulásának valószínűségét, beleértve a húgyúti és légúti fertőzéseket is, fiatalabb gyermekeknél fokozott lehet ennek kockázata. Ezek nagyon gyakoriak, és 10 betegből több mint 1-nél jelentkezhetnek. Egyes fertőzések súlyosak és nem gyakran halálos kimenetelűek is lehetnek.

Ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

- láz és/vagy hidegrázás,
- köhögés, légzési problémák,
- hasmenés, hányás,
- égő érzés vizeletürítés közben, gyakori vizeletürítés,

- meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy sebek a testen.
- ➔ **Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.**

Depresszió és öngyilkosság

Benlysta-kezelés időtartama alatt jelentették depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek előfordulását, beleértve az öngyilkosságot is. A depresszió 10 betegből legfeljebb 1-nél, míg az öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérletek 100 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek. Ha lehangoltnak érzi magát, önkárosító vagy egyéb nyugtalanító gondolatai vannak, vagy ha depressziós és úgy érzi, hogy rosszabbul érzi magát vagy új tünetek jelentkeznek:

➔ **Haladéktalanul lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy menjen kórházba.**

Agyi fertőzések fokozott kockázata

Az immunrendszert gyengítő gyógyszerek, mint amilyen a Benlysta is, fokozhatják Önnél egy ritka, de súlyos és életveszélyes, *progresszív multifokális leukoencefalopátiának* (PML) nevezett agyi fertőzés előfordulásának valószínűségét.

A PML **tünetei** közé tartoznak többek között:

- emlékezetkiesés,
- gondolkodási zavar,
- beszédzavar vagy járási nehézség,
- látásvesztés.

➔ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha a fentiek közül bármelyik tünetet vagy hasonló panaszokat tapasztal, amelyek több napon át fennállnak.

Ha már a Benlysta-kezelés előtt is fennálltak Önnél ilyen panaszok:

➔ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha bármilyen változás következik be ezekben a panaszokban.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhet):

- baktériumok által okozott fertőzések (lásd fent, a „Fertőzések” részt).

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- hőemelkedés vagy láz,
- viszkető, duzzanattal járó bőrkiütés (csakánkiütés), bőrkiütés,
- alacsony fehérvérsejtszám (vérvizsgálattal mutatható ki),
- orr-, torok- vagy gyomorfertőzés,
- kéz- vagy lábfájdalom,
- migrén,
- hányinger, hasmenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Benlysta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Benlysta?

- A készítmény hatóanyaga a belimumab.
Minden 5 ml-es injekciós üveg 120 mg belimumabot tartalmaz.
Minden 20 ml-es injekciós üveg 400 mg belimumabot tartalmaz.
Feloldás után az oldat 80 mg belimumabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát (E330), nátrium-citrát (E331), szacharóz és poliszorbát 80. További információért lásd a „Fontos információ a Benlysta összetevőiről” című részt a 2. pontban.

Milyen a Benlysta külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Benlysta fehér vagy törtfehér színű por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, amely szilikonos gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

1 injekciós üveg dobozonként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Használati és kezelési utasítás – feloldás, hígítás és alkalmazás

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen dokumentálni kell.

1) Hogyan kell feloldani a Benlysta-t

A feloldást és a hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni.

Az injekciós üveget 10–15 percig hagyja szobahőmérsékletre (15°C–25°C) felmelegedni.

A feloldás és hígítás során 21–25 G átmérőjű tű használata javasolt az injekciós üveg gumidugójának átszúrásához.

FIGYELMEZTETÉS: Az 5 ml-es és a 20 ml-es injekciós üvegek tartalmát különböző mennyiségű oldószerrel kell feloldani, lásd alább:

120 mg injekciós üveg

A Benlysta egyszer használatos injekciós üvegben lévő 120 mg belimumabot a végső, 80 mg/ml-es koncentráció eléréséhez 1,5 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.

400 mg injekciós üveg

A Benlysta egyszer használatos injekciós üvegben lévő 400 mg belimumabot a végső, 80 mg/ml-es koncentráció eléréséhez 4,8 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani.

A Benlysta mennyisége	Az injekciós üveg mérete	Az oldószer térfogata	Végső koncentráció
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

A habképződés csökkentése érdekében az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Óvatosan mozgassa körbe-körbe 60 másodpercig az injekciós üveget. Feloldás alatt hagyja az injekciós üveget szobahőmérsékleten (15°C–25°C) állni, 5 percenként 60 másodpercig óvatosan körbe-körbe mozgatva az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik. Ne rázza össze! A víz hozzáadása után általában 10–15 percen belül befejeződik a feloldódás, de ez akár 30 percig is eltarthat. Az elkészített oldatot védeni kell a napfénytől.

Ha a Benlysta feloldásához mechanikus eszköz igénybevételére kerül sor, a fordulatszám nem haladhatja meg az 500 fordulat/percet, és az injekciós üveget nem szabad 30 percnél tovább forgatni.

2) A Benlysta hígítása előtt

Amikor a feloldódás teljes, az oldat opálos, színtelen vagy halványsárga és részecskementes kell legyen. Kis légbuborékok azonban előfordulhatnak, ezek jelenléte megengedett.

120 mg injekciós üveg

Feloldás után minden 5 ml-es injekciós üvegből 1,5 ml-t lehet felszívni (ami 120 mg belimumabnak felel meg).

400 mg injekciós üveg

Feloldás után minden 20 ml-es injekciós üvegből 5 ml-t lehet felszívni (ami 400 mg belimumabnak felel meg).

3) Hogyan kell hígítani az oldatos infúziót

A feloldott gyógyszert 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid- vagy Ringer-laktát-oldatos injekcióval 250 ml-re kell hígítani. A 40 kg vagy annál kisebb testtömegű betegek esetében mérlegelhető az ezen oldatokból 100 ml-t tartalmazó infúziós zsákok használata, feltéve ha az infúziós zsákban lévő így elkészített oldatban a belimumab koncentrációja nem haladja meg a 4 mg/ml értéket.

Az intravénás 5%-os glükóz oldatok inkompatibilisek a Benlysta-val, ezért ezek nem használhatók.

Egy 250 ml-es (vagy 100 ml-es), 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid- vagy Ringer-laktát-oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákból vagy palackból szívjon ki a beteg adagjához szükséges elkészített Benlysta oldattal azonos térfogatú oldatot, és azt dobja ki. Ezután az elkészített Benlysta oldatból a szükséges mennyiséget adja az infúziós zsákba vagy palackba. Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot vagy a palackot. Az injekciós üvegből minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy nem láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Dobja ki az oldatot, ha részecskéket tartalmaz, vagy elszíneződött.

Az elkészített oldat, ha nem kerül azonnal felhasználásra, a közvetlen napsugárzástól védendő, és 2°C–8°C-on, hűtőszekrényben tárolandó. A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-, 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid- vagy Ringer-laktát-oldatos injekcióban hígított oldatok 2°C–8°C-on vagy szobahőmérsékleten (15°C–25°C) tárolhatók.

A Benlysta feloldása és az infúziós kezelés befejezése közti teljes időtartam nem haladhatja meg a 8 órát.

4) Hogyan kell a hígított oldatot alkalmazni

A Benlysta-t 1 óra alatt kell beadni.

A Benlysta-val egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken keresztül más készítmény nem adható be.

A Benlysta és a polivinil-klorid vagy poliolefin anyagú zsákok között inkompatibilitást nem észleltek.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a belimumabra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)et (PSUR) értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott:

A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy ítéli meg, hogy a belimumab és a bőrt érintő súlyos mellékhatások közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a belimumabot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának felülvizsgálatát követően a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A belimumabra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP megállapította, hogy a belimumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény(ek) előny–kockázat-profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőirat(ok)ban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja.