

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ , umano, prodotto in una linea cellulare di mammifero (NS0) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni penna preriempita contiene 0,1 mg polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (per iniezione)

Soluzione da limpida ad opalescente, da incolore a giallo tenue, con pH 6 e un'osmolalità di 270 – 320 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Benlysta è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti di età pari o superiore ai 5 anni con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard (vedere paragrafo 5.1).

Benlysta è indicato in combinazione con terapie immunosoppressive di fondo per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica attiva (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Benlysta deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nella diagnosi e nel trattamento del LES. Si raccomanda che la prima iniezione sottocutanea di Benlysta sia somministrata sotto la supervisione di un operatore sanitario in un contesto sufficientemente qualificato per il trattamento di reazioni di ipersensibilità, se necessario. L'operatore sanitario deve fornire un appropriato addestramento nella tecnica sottocutanea ed informare sui segni e sui sintomi delle reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Benlysta può essere somministrato da parte del paziente stesso o di chi lo assiste dopo che ciò sia stato stabilito come appropriato dall'operatore sanitario.

Per i pazienti di età inferiore ai 10 anni, la penna preriempita di Benlysta deve essere somministrata da un operatore sanitario o da un assistente addestrato.

Posologia

LES

Le condizioni del paziente devono essere valutate in modo continuo. L'interruzione del trattamento con Benlysta è da tenere in considerazione in caso di assenza di miglioramento nel controllo della malattia dopo

6 mesi di trattamento.

Adulti

La dose raccomandata è di 200 mg una volta a settimana, somministrati per via sottocutanea. Il dosaggio non è basato sul peso (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 5 e meno di 18 anni)

La dose sottocutanea raccomandata è basata sul peso corporeo (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Peso corporeo	Dose raccomandata
≥ 50 kg	200 mg una volta alla settimana
da 30 a < 50 kg	200 mg ogni 10 giorni
da 15 a < 30 kg	200 mg ogni 2 settimane

Nefrite lupica

Adulti

Nei pazienti che iniziano la terapia con Benlysta per la nefrite lupica attiva, il regime di dosaggio raccomandato è di una dose da 400 mg (due iniezioni da 200 mg) una volta alla settimana per 4 dosi, poi 200 mg una volta alla settimana. Nei pazienti che continuano la terapia con Benlysta per la nefrite lupica attiva, il dosaggio raccomandato è di 200 mg una volta alla settimana. Benlysta deve essere usato in associazione con corticosteroidi e micofenolato o ciclofosfamide per l'induzione, o micofenolato o azatioprina per il mantenimento. Le condizioni del paziente devono essere valutate in modo continuo.

Dosi dimenticate

Se viene saltata una dose, si raccomanda di somministrarla il prima possibile. In seguito, i pazienti possono riprendere con la somministrazione delle dosi al loro solito giorno oppure iniziare un nuovo schema dal giorno in cui è stata somministrata la dose saltata.

Cambiamento del giorno di somministrazione programmato

Se i pazienti desiderano cambiare il giorno programmato in cui effettuano la somministrazione, una nuova dose può essere somministrata il giorno della settimana di nuova preferenza. In seguito, il paziente può continuare con il nuovo schema a partire da tale giorno, anche se l'intervallo tra le dosi può temporaneamente essere inferiore a quello abituale.

Transizione della somministrazione da endovenosa a sottocutanea

LES

Se un paziente con LES passa dalla somministrazione endovenosa di Benlysta alla somministrazione sottocutanea, la prima iniezione sottocutanea deve essere somministrata 1 o 4 settimane dopo l'ultima dose endovenosa (vedere paragrafo 5.2).

Nefrite lupica

Se un paziente con nefrite lupica passa dalla somministrazione endovenosa di Benlysta alla somministrazione sottocutanea, si raccomanda che la prima dose da 200 mg per iniezione sottocutanea venga somministrata da 1 a 2 settimane dopo l'ultima dose endovenosa. Questo passaggio può avvenire in qualsiasi momento dopo che il paziente ha completato le prime 2 dosi endovenose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani

I dati relativi ai pazienti con età ≥ 65 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Benlysta deve essere impiegato con attenzione nei pazienti anziani. Non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Belimumab è stato studiato in un numero limitato di pazienti affetti da LES con compromissione renale. Sulla base delle informazioni disponibili, non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Tuttavia, a causa della mancanza di dati, si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici con Benlysta in pazienti con compromissione epatica. È improbabile che i pazienti con compromissione epatica richiedano un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

LES

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea nei bambini di età inferiore ai 5 anni o di peso inferiore a 15 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nefrite lupica

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La penna preriempita deve essere usata solo per iniezione sottocutanea. Le sedi di iniezione raccomandate sono l'addome o la coscia. Se si effettua l'iniezione in una stessa area, i pazienti devono essere informati di impiegare una sede di iniezione diversa per ogni iniezione; le iniezioni non devono mai essere effettuate in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata o indurita. Se una dose da 400 mg viene somministrata nella stessa sede, si raccomanda che le 2 singole iniezioni da 200 mg siano somministrate ad almeno 5 cm (circa 2 pollici) di distanza.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sottocutanea di Benlysta in penna preriempita sono fornite alla fine del foglio illustrativo (vedere le Istruzioni passo per passo).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Benlysta non è stato studiato nei seguenti gruppi di pazienti, nei quali non è raccomandato:

- lupus attivo severo a carico del sistema nervoso centrale

- HIV
- anamnesi positiva, o malattia in corso, per epatite B o C
- ipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dL) o deficit di IgA (IgA < 10 mg/dL)
- anamnesi positiva per trapianto di organo maggiore o trapianto di cellule staminali ematopoietiche / trapianto di midollo o trapianto renale.

Uso concomitante di terapia che ha come target le cellule B

I dati disponibili non supportano la co-somministrazione di rituximab con Benlysta nei pazienti con LES (vedere paragrafo 5.1). È necessario porre attenzione se Benlysta è co-somministrato con un'altra terapia che abbia come target le cellule B.

Ipersensibilità

La somministrazione sottocutanea o endovenosa di Benlysta può causare reazioni di ipersensibilità che possono essere severe e fatali. Nel caso di una reazione severa, la somministrazione di Benlysta deve essere interrotta e deve essere somministrata una terapia medica appropriata (vedere paragrafo 4.2). Il rischio di reazioni di ipersensibilità è maggiore con le prime due dosi; tuttavia, tale rischio deve essere considerato per ogni somministrazione. I pazienti con anamnesi positiva per allergie multiple a farmaci o ipersensibilità significativa possono essere soggetti ad un aumento del rischio. È stata anche osservata la ricomparsa di reazioni clinicamente significative dopo l'appropriato trattamento iniziale dei sintomi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

I pazienti devono essere informati che le reazioni di ipersensibilità sono possibili il giorno della somministrazione, o vari giorni dopo, e devono essere informati dei potenziali segni e sintomi e della possibilità della loro ricomparsa. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente al medico se presentano uno qualsiasi di questi sintomi. Il foglio illustrativo deve essere a disposizione del paziente. Sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità non acuta, di tipo ritardato, che hanno incluso sintomi come eruzione cutanea, nausea, affaticamento, mialgia, cefalea ed edema facciale.

Negli studi clinici in cui è stata usata la somministrazione endovenosa, le reazioni gravi da infusione e di ipersensibilità hanno incluso reazioni anafilattiche, bradicardia, ipotensione, angioedema e dispnea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Benlysta polvere per concentrato per soluzione per infusione (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

Il meccanismo d'azione di belimumab potrebbe aumentare il rischio di sviluppare infezioni negli adulti e nei bambini con lupus, incluse le infezioni opportunistiche e i bambini più piccoli possono essere a maggior rischio. Negli studi clinici controllati, l'incidenza di infezioni gravi è stata simile nei gruppi di Benlysta e placebo; tuttavia, le infezioni ad esito fatale (ad esempio polmonite e sepsi) si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). Deve essere presa in considerazione la vaccinazione contro lo pneumococco prima di iniziare il trattamento con Benlysta. Benlysta non deve essere iniziato nei pazienti con infezioni gravi attive (comprese le infezioni croniche gravi). I medici devono esercitare cautela e valutare attentamente se i benefici attesi superino i rischi quando prendono in considerazione l'uso di Benlysta nei pazienti con anamnesi positiva per infezioni ricorrenti. I medici devono avvisare i pazienti di contattare il proprio medico in caso sviluppino sintomi di un'infezione. I pazienti che sviluppino un'infezione mentre sono in trattamento con Benlysta devono essere attentamente monitorati e deve essere considerata l'interruzione della terapia con medicinali immunosoppressori, incluso Benlysta, fino alla risoluzione dell'infezione. Non è noto il rischio relativo all'uso di Benlysta nei pazienti con tubercolosi attiva o latente.

Depressione e suicidio

Nel corso di studi clinici controllati, con somministrazione endovenosa e con somministrazione sottocutanea, sono stati segnalati disturbi psichiatrici (depressione, ideazione e comportamento suicidari, inclusi suicidi) con frequenza maggiore in pazienti che ricevevano Benlysta (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'inizio del trattamento con Benlysta i medici devono valutare il rischio di depressione e suicidio tenendo conto della storia clinica del paziente e del suo stato psichiatrico corrente e continuare a monitorare i pazienti durante il trattamento. I medici devono avvertire i pazienti (e chi li assiste, ove appropriato) di rivolgersi al medico in caso di comparsa o di peggioramento dei sintomi psichiatrici. Nei pazienti che manifestano tali sintomi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Reazioni avverse cutanee severe

Sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) e necrolisi epidermica tossica (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN), che possono essere pericolose per la vita o ad esito fatale, sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta. I pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SJS e TEN e devono essere attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Benlysta deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di Benlysta, il trattamento con Benlysta non deve essere mai più ripreso.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) è stata riportata con Benlysta nel trattamento del LES. I medici devono essere particolarmente attenti ai sintomi indicativi di PML che i pazienti possono non notare (ad esempio sintomi o segni cognitivi, neurologici o psichiatrici). I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza o il peggioramento di questi sintomi o segni, e se tali sintomi/segni si presentano, i pazienti devono essere inviati ad un neurologo e devono essere considerare le misure diagnostiche appropriate per la PML come clinicamente indicato. Se si sospetta la PML, la terapia immunosoppressiva, incluso Benlysta, deve essere sospesa fino a quando non sia stata esclusa la PML. Se la PML è confermata, la terapia immunosoppressiva, compreso Benlysta, deve essere interrotta.

Immunizzazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati nei 30 giorni precedenti o in concomitanza con Benlysta, in quanto non è stata stabilita la sicurezza clinica. Non sono disponibili dati relativi alla trasmissione secondaria di infezioni da persone che ricevevano vaccini vivi a pazienti che ricevevano Benlysta.

A causa del meccanismo d'azione, belimumab può interferire con la risposta all'immunizzazione. Tuttavia, in uno studio in un piccolo gruppo di pazienti, che ha valutato la risposta ad un vaccino pneumococcico 23-valente, le risposte immunitarie complessive ai differenti sierotipi nei pazienti con LES in trattamento con Benlysta al momento della vaccinazione sono state simili a quelle dei pazienti in trattamento immunosoppressivo standard. Non vi sono dati sufficienti per trarre conclusioni relative alla risposta ad altri vaccini.

Dati limitati suggeriscono che Benlysta non influisce in modo significativo sulla capacità di mantenere una risposta immunitaria protettiva alle immunizzazioni ricevute prima della somministrazione di Benlysta. In un sotto-studio, in un piccolo gruppo di pazienti che aveva ricevuto in precedenza vaccinazioni per il tetano, per lo pneumococco o per l'influenza è stato rilevato il mantenimento dei titoli protettivi dopo il trattamento con Benlysta.

Patologie maligne e linfoproliferative

I medicinali immunomodulatori, incluso Benlysta, possono aumentare il rischio di patologie maligne. È consigliata cautela quando si considera la terapia con Benlysta per i pazienti con anamnesi positiva per patologie maligne o quando viene considerata la prosecuzione del trattamento nei pazienti che sviluppano patologie maligne. Non sono stati studiati pazienti affetti da neoplasie maligne negli ultimi 5 anni, ad eccezione dei pazienti con carcinoma della cute basale o a cellule squamose o con carcinoma della cervice uterina, che sono stati escisi in modo completo o trattati in modo adeguato.

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene polisorbato 80 (vedere paragrafo 2), che può causare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi *in vivo* di interazione. La formazione di alcuni enzimi CYP450 è soppressa da un incremento nei livelli di alcune citochine nel corso di infiammazioni croniche. Non è noto se belimumab possa essere un modulatore indiretto di tali citochine. Non può essere escluso un rischio di riduzione indiretta dell'attività CYP da parte di belimumab. Quando viene iniziato o interrotto il trattamento con belimumab, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della terapia per i pazienti che sono trattati con substrati CYP aventi un ristretto indice terapeutico, per i quali la dose è aggiustata su base individuale (es. warfarin).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Benlysta e per almeno 4 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Gravidanza

Vi è un numero limitato di dati sull'uso di Benlysta nelle donne in gravidanza. Oltre all'atteso effetto farmacologico, ovvero alla riduzione delle cellule B, studi nell'animale condotti sulle scimmie non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Benlysta non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se Benlysta sia escreto nel latte umano o se sia assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. Tuttavia, belimumab è stato rilevato nel latte di scimmie femmine alle quali erano stati somministrati 150 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane.

Poiché gli anticorpi materni (IgG) sono escreti nel latte materno, si raccomanda di valutare se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con Benlysta, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di belimumab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati formalmente valutati negli studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Effetti negativi su tali attività non possono essere previsti sulla base della farmacologia di belimumab. Si raccomanda di tenere presente lo stato clinico del soggetto ed il profilo degli effetti indesiderati di Benlysta quando si valuta la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano capacità cognitive, motorie o di giudizio.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di belimumab nei pazienti affetti da LES è stata valutata in tre studi pre-registrativi controllati con placebo con somministrazione endovenosa, uno studio successivo regionale controllato con placebo con somministrazione endovenosa, uno studio controllato con placebo con somministrazione sottocutanea e due studi post-marketing controllati con placebo con somministrazione endovenosa; la sicurezza nei pazienti con nefrite lupica attiva è stata valutata in uno studio controllato con placebo con somministrazione endovenosa.

I dati riportati nella seguente tabella riflettono l'esposizione in 674 pazienti con LES provenienti dai tre studi clinici pre-registrativi e in 470 pazienti nel successivo studio controllato con placebo, trattati con Benlysta per via endovenosa (10 mg/kg di peso corporeo per la durata di 1 ora, ai Giorni 0, 14, 28, e poi ogni 28 giorni per 52 settimane) e 556 pazienti con LES esposti a Benlysta per via sottocutanea (200 mg una volta a settimana fino a 52 settimane). I dati di sicurezza presentati includono, per alcuni pazienti con LES, quelli rilevati oltre la Settimana 52. I dati riflettono l'ulteriore esposizione in 224 pazienti con nefrite lupica attiva trattati con Benlysta per via endovenosa (10 mg/kg di peso corporeo fino a 104 settimane). Sono inclusi anche i dati delle segnalazioni post-marketing.

La maggioranza dei pazienti aveva ricevuto in concomitanza anche uno o più dei seguenti trattamenti per il LES: corticosteroidi, medicinali immunomodulatori, anti-malarici, medicinali anti-infiammatori non steroidei.

Le reazioni avverse sono state riportate nel 84 % dei pazienti trattati con Benlysta e nel 87 % dei pazienti trattati con placebo. La reazione avversa più frequentemente riportata (≥ 5 % dei pazienti affetti da LES trattati con Benlysta più *standard of care* e ad una frequenza ≥ 1 % maggiore rispetto a placebo) è stata nasofaringite. La percentuale dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa delle reazioni avverse è stata del 7 % per i pazienti trattati con Benlysta e del 8 % per i pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (> 5 % dei pazienti con nefrite lupica attiva trattati con Benlysta più lo *standard of care*) sono state infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario e herpes zoster. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 12,9 % per i pazienti trattati con Benlysta e del 12,9 % per i pazienti trattati con placebo.

Reazioni avverse cutanee severe: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA ed in base alla frequenza. Le categorie di frequenza usate sono:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Non nota	non può essere stimata in base ai dati disponibili.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. La frequenza assegnata è la più alta osservata con entrambe le formulazioni.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni ¹	Molto comune	Infezioni batteriche, ad esempio bronchite, infezioni del tratto urinario
	Comune	Gastroenterite virale, faringite, nasofaringite, infezioni virali del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità ²
	Non comune	Reazione anafilattica
	Raro	Reazioni di ipersensibilità non acuta, di tipo ritardato
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione
	Non comune	Comportamento suicidario, ideazione suicidaria
Patologie del sistema nervoso	Comune	Emicrania
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Reazioni in sede di iniezione ³ , orticaria, eruzione cutanea
	Non comune	Angioedema,
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alle estremità
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni sistemiche ² correlate all'infusione o all'iniezione, piressia

¹ Vedere 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate' e paragrafo 4.4 'Infezioni' per ulteriori informazioni.

² Le 'Reazioni di ipersensibilità' comprendono un gruppo di reazioni, inclusa l'anafilassi, e si possono manifestare con una gamma di sintomi che includono ipotensione, angioedema, orticaria o altre eruzioni cutanee, prurito, e dispnea. Le 'Reazioni sistemiche correlate all'infusione o all'iniezione' comprendono un gruppo di reazioni e si possono manifestare con una gamma di sintomi che includono bradicardia, mialgia, cefalea, eruzione cutanea, orticaria, piressia, ipotensione, ipertensione, capogiri e artralgia. A causa della sovrapposizione dei segni e dei sintomi non è possibile distinguere in tutti i casi tra reazioni di ipersensibilità e reazioni sistemiche correlate all'infusione o all'iniezione.

³ Pertinente solo alla formulazione sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I dati presentati di seguito sono ottenuti dai tre studi clinici pre-registrativi per via endovenosa (solo dose endovenosa da 10 mg/kg di peso corporeo) e dallo studio clinico per via sottocutanea. 'Infezioni e Disturbi psichiatrici' include anche dati da uno studio post-marketing.

Reazioni sistemiche da infusione o da iniezione e ipersensibilità: reazioni sistemiche da infusione o da iniezione e ipersensibilità sono state generalmente osservate il giorno della somministrazione, ma reazioni acute di ipersensibilità possono verificarsi anche vari giorni dopo la somministrazione stessa. I pazienti con anamnesi positiva per allergie multiple a farmaci o reazioni di ipersensibilità significative possono essere soggetti ad un aumento del rischio.

L'incidenza di reazioni da infusione e reazioni di ipersensibilità dopo somministrazione endovenosa con comparsa entro 3 giorni dall'infusione è stata del 12 % nel gruppo in trattamento con Benlysta e del 10 % nel gruppo in trattamento con placebo, con il 1,2 % e lo 0,3 %, rispettivamente, che ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento.

L'incidenza di reazioni sistemiche post-iniezione e reazioni di ipersensibilità con comparsa entro 3 giorni dalla somministrazione sottocutanea è stata del 7 % nel gruppo in trattamento con Benlysta e del 9 % nel gruppo in trattamento con placebo. Le reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate alla somministrazione sottocutanea di Benlysta e che hanno richiesto interruzione permanente del trattamento sono state segnalate nello 0,2 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e in nessun paziente che riceveva placebo.

Infezioni: l'incidenza complessiva delle infezioni negli studi LES pre-registrativi per via endovenosa e per via sottocutanea è stata del 63 % in entrambi i gruppi che hanno ricevuto Benlysta o placebo. Le infezioni che si sono verificate in almeno il 3 % dei pazienti trattati con Benlysta e almeno l'1 % più di frequente rispetto ai pazienti che ricevevano placebo sono state infezioni virali del tratto respiratorio superiore, bronchiti e infezioni batteriche delle vie urinarie. Infezioni gravi si sono verificate nel 5 % dei pazienti che ricevevano Benlysta o placebo; di queste le infezioni opportunistiche gravi sono state rispettivamente lo 0,4 % e lo 0 %. Infezioni che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificate nello 0,7 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nell'1,5 % dei pazienti che ricevevano placebo. Alcune infezioni sono state severe o fatali.

Per informazioni sulle infezioni osservate nei pazienti pediatrici con LES, vedere il paragrafo Popolazione pediatrica di seguito.

Nello studio sulla nefrite lupica, i pazienti venivano trattati con terapia standard di fondo (vedere paragrafo 5.1) e l'incidenza complessiva delle infezioni era dell'82 % nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al 76 % nei pazienti che ricevevano placebo. Infezioni serie si sono verificate nel 13,8 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nel 17,0 % dei pazienti che ricevevano placebo. Infezioni ad esito fatale si sono verificate nello 0,9 % (2/224) dei pazienti trattati con Benlysta e nello 0,9 % (2/224) dei pazienti che ricevevano placebo.

In uno studio LES post-marketing di sicurezza, randomizzato, in doppio cieco, di 52 settimane (BEL115467) che ha valutato la mortalità e gli eventi avversi specifici negli adulti, si sono verificate infezioni gravi nel 3,7 % dei pazienti che avevano ricevuto Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa) rispetto al 4,1 % dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Tuttavia, infezioni ad esito fatale (ad esempio polmonite e sepsi) si sono verificate nello 0,45 % (9/2002) dei pazienti trattati con Benlysta rispetto allo 0,15 % (3/2001) dei pazienti che hanno ricevuto placebo, mentre l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dello 0,50 % (10/2002) rispetto allo 0,40 % (8/2001), rispettivamente. La maggior parte delle infezioni fatali è stata osservata durante le prime 20 settimane di trattamento con Benlysta.

Disturbi psichiatrici: negli studi clinici LES pre-registrativi con somministrazione endovenosa, sono stati segnalati eventi psichiatrici gravi nell'1,2 % (8/674) dei pazienti che ricevevano Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo e nello 0,4 % (3/675) dei pazienti che ricevevano placebo. È stata riportata depressione grave nello 0,6 % (4/674) dei pazienti che ricevevano Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo e nello 0,3 % (2/675) dei pazienti che ricevevano placebo. Si sono verificati due suicidi in pazienti trattati con Benlysta (incluso un paziente che riceveva Benlysta 1 mg/kg di peso corporeo).

In uno studio LES post-marketing, sono stati segnalati eventi psichiatrici gravi nell'1,0 % (20/2002) dei pazienti che ricevevano Benlysta e nello 0,3 % (6/2001) dei pazienti che ricevevano placebo. È stata riportata depressione grave nello 0,3 % (7/2002) dei pazienti che ricevevano Benlysta e per < 0,1 % (1/2001) dei pazienti che ricevevano placebo. L'incidenza complessiva di ideazione o comportamento suicidari gravi o di autolesionismo senza intento suicidario è stata lo 0,7 % (15/2002) nei pazienti che ricevevano Benlysta e lo 0,2 % (5/2001) nel gruppo placebo. Non è stato segnalato suicidio in nessun gruppo.

Gli studi LES con somministrazione endovenosa sopra citati non hanno escluso i pazienti con storia clinica di disturbi psichiatrici.

Nello studio clinico LES con somministrazione sottocutanea, che ha escluso i pazienti con storia clinica di disturbi psichiatrici, gli eventi psichiatrici gravi sono stati segnalati nello 0,2 % (1/556) dei pazienti che ricevevano Benlysta e in nessun paziente che riceveva placebo. Non ci sono stati eventi gravi correlati alla depressione o suicidi in nessun gruppo.

Leucopenia: l'incidenza della leucopenia segnalata nei pazienti con LES come reazione avversa è stata del 3 % nel gruppo che ha ricevuto Benlysta e del 2 % nel gruppo che ha ricevuto placebo.

Reazioni in sede di iniezione: nello studio LES per via sottocutanea, la frequenza di reazioni in sede di iniezione è stata del 6,1 % (34/556) e del 2,5 % (7/280) per i pazienti che, rispettivamente, hanno ricevuto Benlysta e placebo. Queste reazioni in sede di iniezione (più comunemente dolore, eritema, ematoma, prurito e indurimento) sono state da lievi a moderate. La maggioranza dei casi non ha richiesto interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici si basa su uno studio per via sottocutanea e uno studio per via endovenosa.

In uno studio in aperto di 52 settimane in cui 25 pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni) con LES hanno ricevuto Benlysta per via sottocutanea ad un'esposizione paragonabile a quella degli adulti (200 mg a un intervallo di dosaggio stabilito in base al peso corporeo, in concomitanza ai trattamenti di fondo), il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici trattati con Benlysta per via sottocutanea era coerente con il profilo di sicurezza noto per belimumab.

In uno studio controllato con placebo di 52 settimane in cui 53 pazienti (di età compresa tra 6 e 17 anni) con LES hanno ricevuto Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ai giorni 0, 14, 28 e successivamente ogni 28 giorni, in concomitanza ai trattamenti di fondo), non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza nella popolazione pediatrica di età pari o superiore a 12 anni (n = 43). I dati di sicurezza nei bambini di età inferiore a 12 anni (n = 10) sono limitati.

Infezioni

Gruppo di età compresa tra 5 e 11 anni: sono state riportate infezioni in 8/10 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 3/3 pazienti trattati con placebo, e sono state segnalate infezioni gravi in 1/10 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 2/3 pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Gruppo di età compresa tra 12 e 17 anni: sono state segnalate infezioni in 22/43 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 25/37 pazienti trattati con placebo e sono state segnalate infezioni gravi in 3/43 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 3/37 pazienti trattati con placebo. Nella fase di

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica relativa al sovradosaggio di Benlysta è limitata. Le reazioni avverse segnalate in associazione a casi di sovradosaggio sono state coerenti con quelle attese per belimumab.

Nell'uomo, sono state somministrate a distanza di 21 giorni due dosi fino a 20 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa con nessun aumento dell'incidenza o della severità degli effetti indesiderati rispetto alle dosi di 1, 4, o 10 mg/kg di peso corporeo.

In caso di sovradosaggio involontario, i pazienti devono essere attentamente osservati e deve essere somministrato un trattamento di supporto, come appropriato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, anticorpi monoclonali, codice ATC: L04AG04

Meccanismo d'azione

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, chiamato anche BAFF e TNFSF13B). Belimumab blocca il legame del BLyS solubile, un fattore di sopravvivenza della cellula B, con i suoi recettori sulle cellule B. Belimumab non lega le cellule B direttamente, ma con il legame BLyS, belimumab inibisce la sopravvivenza delle cellule B, incluse le cellule B autoreattive, e riduce la differenziazione delle cellule B a plasmacellule producenti immunoglobuline.

I livelli di BLyS sono elevati nei pazienti affetti da LES e altre malattie autoimmuni. Vi è una associazione tra i livelli plasmatici di BLyS e l'attività della malattia LES. Il contributo relativo dei livelli di BLyS alla patofisiologia del LES non è del tutto compreso.

Effetti farmacodinamici

Alla Settimana 52, i livelli mediani di IgG erano ridotti del 11 % nei pazienti con LES che ricevevano Benlysta rispetto ad un aumento dello 0,7 % nei pazienti che ricevevano placebo.

Nei pazienti con anticorpi anti-dsDNA al basale, alla Settimana 52 i livelli mediani di anticorpi anti-dsDNA erano ridotti del 56 % nei pazienti che ricevevano Benlysta, rispetto al 41 % nei pazienti che ricevevano placebo. Nei pazienti con anticorpi anti-dsDNA positivi al basale, il 18 % dei pazienti trattati con Benlysta si trasformava, entro la settimana 52, in anti-dsDNA negativi rispetto al 15 % dei pazienti che ricevevano placebo.

Nei pazienti con LES con bassi livelli di complemento, è stata osservata la normalizzazione del C3 e del C4 entro la Settimana 52 rispettivamente nel 42 % e nel 53 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nel 21 % e 20 % dei pazienti che ricevevano placebo.

Alla Settimana 52, Benlysta ha significativamente ridotto sia le cellule B complessive, transizionali, naïve e di tipo LES, sia le plasmacellule. Le riduzioni sia nelle cellule B transizionali e naïve, sia nel sottogruppo di cellule B di tipo LES sono state osservate già dalla Settimana 8. Inizialmente le cellule della memoria sono aumentate, per poi diminuire lentamente verso i livelli basali entro la Settimana 52.

Le cellule B e la risposta delle IgG al trattamento a lungo termine con Benlysta per via endovenosa sono state valutate in uno studio LES non controllato di estensione. Dopo 7 anni e mezzo di trattamento (incluso lo studio originario di 72 settimane), è stata osservata una riduzione sostanziale e prolungata in vari sottogruppi di cellule B, che ha portato ad una riduzione mediana dell'87 % delle cellule B naïve, del 67 % delle cellule B di memoria, del 99 % delle cellule B attivate ed una riduzione mediana del 92 % delle plasmacellule. Dopo circa 7 anni è stata osservata una riduzione mediana del 28 % dei livelli di IgG, con l'1,6 % dei soggetti che presentava una riduzione dei livelli di IgG al di sotto di 400 mg/dL. Nel corso dello studio, l'incidenza riportata degli effetti indesiderati è generalmente rimasta stabile o è diminuita.

Nei pazienti con nefrite lupica attiva, dopo trattamento con Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa) o con placebo, si è verificato un aumento dei livelli sierici di IgG che è stato associato a una diminuzione della proteinuria. Rispetto al placebo, nel gruppo Benlysta sono stati osservati aumenti minori dei livelli sierici di IgG, come previsto dal meccanismo noto di belimumab. Alla settimana 104, l'aumento percentuale mediano delle IgG rispetto al basale è stato del 17 % per Benlysta e del 37 % per il placebo. Le riduzioni degli autoanticorpi, gli aumenti del complemento e le riduzioni delle cellule B circolanti totali e dei sottogruppi di cellule B osservati erano coerenti con gli studi LES.

In uno studio con somministrazione endovenosa in pazienti pediatriche con LES (di età compresa tra 6 e 17 anni) e in uno studio per via sottocutanea in pazienti pediatriche con LES (di età compresa tra 10 e 17 anni), la risposta farmacodinamica è stata coerente con i dati negli adulti.

Immunogenicità

Nello studio con somministrazione sottocutanea, nel quale sono stati analizzati campioni di siero da oltre 550 pazienti adulti affetti da LES, nel corso o dopo trattamento con belimumab 200 mg per via sottocutanea non sono stati rilevati anticorpi anti-belimumab.

Nello studio sulla nefrite lupica in cui 224 pazienti adulti hanno ricevuto Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa, non sono stati rilevati anticorpi anti belimumab.

In uno studio per via endovenosa nei pazienti pediatriche dai 6 ai 17 anni (n = 53) con LES e in uno studio per via sottocutanea nei pazienti pediatriche dai 10 ai 17 anni (n = 25) con LES, nessuno dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-belimumab.

Efficacia clinica e sicurezza

LES

Iniezione sottocutanea

L'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea è stata valutata in uno studio di 52 settimane di fase III (HGS1006-C1115; BEL112341), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 836 pazienti adulti con una diagnosi clinica di LES in base ai criteri di classificazione dell'*American College of Rheumatology* (ACR). I pazienti eleggibili avevano LES come malattia attiva, definita come punteggio SELENA-SLEDAI (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) ≥ 8 e come risultati positivi allo screening del test anticorpo anti-nucleo (ANA o anti-ds-DNA) (titolo ANA $\geq 1:80$ e/o anti-dsDNA positivi [≥ 30 unità/mL]). I pazienti erano in un regime stabile di trattamento del LES (*standard of care*), che consisteva in (da soli o in associazione): corticosteroidi, anti-malarici, FANS o altri immunosoppressivi. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano lupus attivo severo del sistema nervoso centrale (SNC) o nefrite lupica attiva severa.

Questo studio è stato condotto principalmente in USA, Sud America, Europa ed Asia. L'età mediana dei pazienti è stata di 37 anni (intervallo: da 18 a 77 anni), in maggioranza (94 %) donne. I medicinali di base includevano corticosteroidi (86 %; il 60 % equivalente a prednisone $> 7,5$ mg/die), immunosoppressori (46 %), e anti-malarici (69 %). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a belimumab 200 mg o placebo per via sottocutanea una volta a settimana per 52 settimane.

Al basale, il 62,2 % dei pazienti aveva una attività della malattia elevata (punteggio SELENA SLEDAI ≥ 10), l'88 % dei pazienti presentava interessamento d'organo mucocutaneo, il 78 % muscoloscheletrico, l'8 % ematologico, il 12 % renale e l'8 % vascolare.

L'endpoint primario di efficacia è stato un endpoint composito (*SLE Responder Index- SRI*) che ha definito come risposta il soddisfacimento dei seguenti criteri alla Settimana 52 rispetto al basale:

- riduzione ≥ 4 punti nel punteggio SELENA-SLEDAI, e
- nessun nuovo punteggio nel sistema A del *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) o 2 nuovi punteggi BILAG B, e
- nessun peggioramento (aumento $< 0,30$ punti) nel punteggio del *Physician's Global Assessment* (PGA)

Il *SLE Responder Index* misura il miglioramento dell'attività della patologia LES, senza peggioramento in ciascun sistema e organo, o della condizione complessiva del paziente.

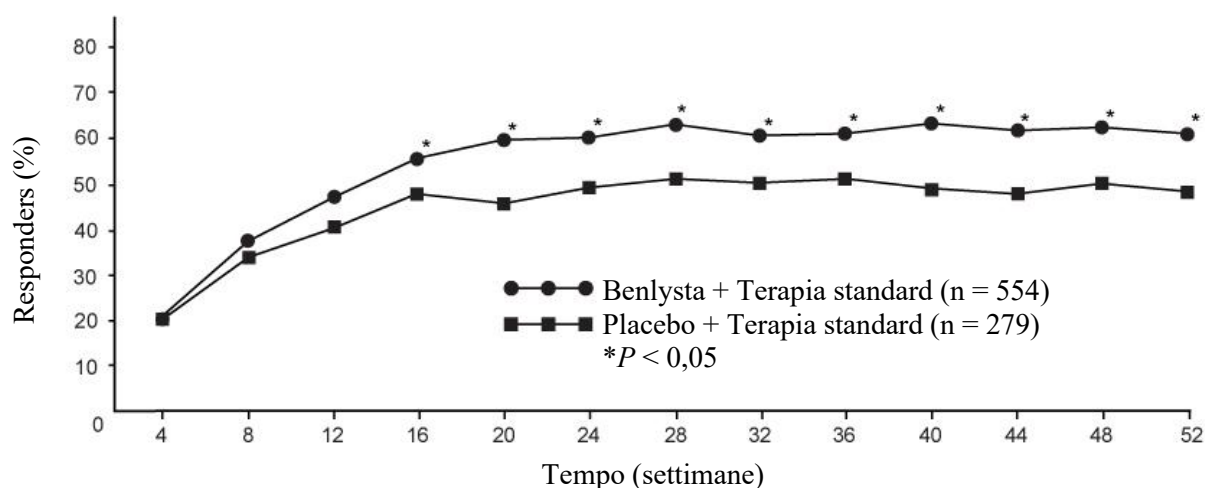
Tabella 1. Percentuale di risposta alla Settimana 52

Risposta ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg settimanalmente (n = 554)
<i>SLE responder index</i>	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Differenza osservata vs placebo		12,98 %
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componenti del <i>SLE responder index</i>		
Percentuale dei pazienti con riduzione SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento dell'indice BILAG	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento del PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Le analisi hanno escluso ogni soggetto a cui mancava una valutazione al basale per uno qualsiasi dei componenti (1 per il placebo; 2 per Benlysta).

² Tutti i pazienti ricevevano terapia standard.

Le differenze tra i due gruppi di trattamento si sono rese evidenti entro la Settimana 16 e si sono mantenute fino alla Settimana 52 (Figura 1).

Figura 1. Percentuale di *SRI responders* per visita

Le riacutizzazioni (*flares*) nel LES sono state definite in base al *SELENA SLEDAI SLE Flare Index* modificato. Il rischio di prima riacutizzazione era ridotto del 22 % durante le 52 settimane di osservazione nel gruppo che riceveva Benlysta confrontato con il gruppo che riceveva placebo (*hazard ratio* = 0,78; p = 0,0061). La mediana del tempo alla prima riacutizzazione tra pazienti che hanno presentato una riacutizzazione è stata ritardata nei pazienti che ricevevano Benlysta rispetto al placebo (190 giorni vs 141 giorni). Sono state osservate riacutizzazioni severe nel 10,6 % dei pazienti nel gruppo che riceveva Benlysta rispetto al 18,2 % del gruppo che riceveva placebo nel corso delle 52 settimane di osservazione (differenza osservata tra i trattamenti = -7,6%). Il rischio di riacutizzazioni severe era ridotto del 49 % durante le 52 settimane di osservazione nel gruppo che riceveva Benlysta rispetto al gruppo che riceveva placebo (*hazard ratio* = 0,51; p = 0,0004). Il tempo mediano alla prima riacutizzazione severa tra pazienti aventi una

riacutizzazione severa è stato ritardato nei pazienti che ricevevano Benlysta rispetto a placebo (171 giorni vs 118 giorni).

La percentuale dei pazienti che ricevevano > 7,5 mg/die di prednisone (o equivalente) al basale, nei quali la dose media di corticosteroidi è stata ridotta di almeno il 25 % rispetto al basale ad una dose equivalente di prednisone ≤ 7,5 mg/die durante la Settimana 40 fino alla 52, è stata del 18,2 % nel gruppo che riceveva Benlysta e del 11,9 % nel gruppo che riceveva placebo (p = 0,0732).

Benlysta ha dimostrato un miglioramento dell'affaticamento rispetto al placebo, misurato con la scala *FACIT-Fatigue*. La variazione media aggiustata del punteggio alla Settimana 52 dal basale è stata significativamente più elevata con Benlysta rispetto al placebo (4,4 vs 2,7; p = 0,0130).

L'analisi per sottogruppi dell'endpoint primario ha dimostrato che il maggiore beneficio è stato osservato nei pazienti con più elevata attività della malattia al basale, inclusi i pazienti con un punteggio SELENA SLEDAI ≥ 10, nei pazienti che richiedevano steroidi per controllare la loro malattia e nei pazienti con bassi livelli di complemento.

Un ulteriore gruppo sierologicamente attivo precedentemente identificato di pazienti, con basso complemento e anti-dsDNA positivi al basale, ha dimostrato una risposta relativa maggiore, vedere Tabella 2 per i risultati di questo esempio di gruppo ad alta attività di malattia.

Tabella 2. Pazienti con basso complemento e anti-dsDNA positivi al basale

Sottogruppo	Anti-dsDNA positivi E basso complemento	
	Placebo	Benlysta 200 mg settimanalmente
Percentuale di risposta SRI alla Settimana 52 ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		17,41
Riacutizzazioni severe nelle 52 settimane	(n = 108)	(n = 248)
Pazienti che hanno presentato riacutizzazione severa (%)	31,5	14,1
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		17,4
Tempo per una riacutizzazione severa [<i>Hazard ratio</i> (CI al 95 %)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Riduzione del prednisone ≥ 25 % rispetto al basale a ≤ 7,5 mg/die nelle settimane dalla 24 fino alla 52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p=0,0844)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		9,3
Miglioramento del punteggio <i>FACIT-fatigue</i> dal basale alla Settimana 52 (media)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Differenza osservata trattamento vs placebo (differenza mediana)		2,1

¹ L'analisi della percentuale di risposta SRI alla Settimana 52 ha escluso ogni soggetto a cui mancava una valutazione al basale (2 per Benlysta).

² Tra i pazienti con dose di prednisone al basale > 7,5 mg/die.

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta in associazione con un singolo ciclo di rituximab sono state studiate in uno studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 104 settimane che includeva 292 pazienti (BLISS-BELIEVE). L'*endpoint* primario è stato la percentuale di soggetti con uno stato di controllo della malattia, definito come un punteggio SLEDAI-2K ≤ 2 , raggiunto senza immunosoppressori e con corticosteroidi a una dose equivalente di prednisone ≤ 5 mg/die alla settimana 52. Questo risultato è stato raggiunto nel 19,4 % (n = 28/144) dei pazienti trattati con Benlysta in associazione con rituximab e nel 16,7 % (n = 12/72) dei pazienti trattati con Benlysta in associazione con placebo (*odds ratio* 1,27; CI al 95 %: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Nei pazienti trattati con Benlysta in associazione con rituximab è stata osservata una maggiore frequenza di eventi avversi (91,7 % vs. 87,5 %), di eventi avversi gravi (22,2 % vs. 13,9 %) e di infezioni gravi (9,0 % vs. 2,8 %) rispetto a Benlysta in associazione con placebo.

Nefrite lupica

Iniezione sottocutanea

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta 200 mg somministrato per via sottocutanea a pazienti con nefrite lupica attiva si basa sui dati provenienti dalla somministrazione di Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa e mediante l'uso del modelling e delle simulazioni di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

Nello studio LES sottocutaneo, descritto sopra, sono stati esclusi i pazienti che avevano nefrite lupica attiva severa; tuttavia, il 12 % dei pazienti aveva un coinvolgimento a livello renale al basale (basato sulla valutazione SELENA SLEDAI). Il seguente studio è stato condotto nella nefrite lupica attiva.

Infusione endovenosa

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo somministrato per via endovenosa nell'arco di un'ora nei Giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni, sono state valutate in uno studio di Fase III (BEL114054), della durata di 104 settimane, randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, in 448 pazienti con nefrite lupica attiva. I pazienti avevano una diagnosi clinica di LES secondo i criteri di classificazione ACR, nefrite lupica di classe III, IV e/o V confermata da biopsia e avevano una malattia renale attiva allo screening che richiedeva una terapia standard. La terapia standard comprendeva corticosteroidi, da 0 a 3 somministrazioni endovenose di metilprednisolone (da 500 a 1000 mg per somministrazione), seguite da prednisone orale da 0,5 a 1 mg/kg/die con una dose giornaliera totale ≤ 60 mg/die e ridotta a ≤ 10 mg/die entro la settimana 24, con:

- micofenolato mofetile da 1 a 3 g/die per via orale o micofenolato sodico da 720 a 2160 mg/die per via orale per l'induzione e il mantenimento, oppure
- ciclofosfamide 500 mg per via endovenosa ogni 2 settimane per 6 infusioni per l'induzione seguita da azatioprina per via orale ad una dose stabilita di 2 mg/kg/die per il mantenimento.

Questo studio è stato condotto in Asia, Nord America, Sud America ed Europa. L'età mediana dei pazienti era di 31 anni (range: da 18 a 77 anni); la maggior parte (88 %) erano femmine.

L'*endpoint* primario di efficacia era la *Primary Efficacy Renal Response* (PERR) alla settimana 104, definita come una risposta alla settimana 100 confermata da una misurazione ripetuta alla settimana 104 dei seguenti parametri: rapporto proteine:creatinina urinarie (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² o nessuna diminuzione dell'eGFR $> 20\%$ dal valore *pre-flare*.

I principali *endpoint* secondari includevano:

- *Complete Renal Response* (CRR) definita come una risposta alla Settimana 100 confermata da una misurazione ripetuta alla Settimana 104 dei seguenti parametri: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ed eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m² o nessuna diminuzione dell'eGFR $> 10\%$ dal valore *pre-flare*.
- PERR alla Settimana 52.
- Tempo all'evento renale o morte (evento renale definito come primo evento di malattia renale allo stadio finale, aumento del doppio della creatinina sierica, peggioramento renale [definito come aumento della proteinuria e/o compromissione della funzione renale], o il trattamento con una terapia non consentita legata alla malattia renale).

Secondo gli *endpoint* PERR e CRR, per essere considerato un *responder*, il trattamento con steroidi doveva essere ridotto a ≤ 10 mg/die dalla Settimana 24. Secondo questi *endpoint*, venivano considerati non *responder* i pazienti che interrompevano il trattamento precocemente, che venivano trattati con medicinali non consentiti o che si ritiravano dallo studio in anticipo.

La percentuale dei pazienti che raggiungeva la PERR alla Settimana 104 era significativamente più alta nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo. Anche i principali *endpoint* secondari mostravano un miglioramento significativo con Benlysta rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati di efficacia nei pazienti adulti con nefrite lupica

Endpoint di efficacia	Placebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Differenza osservata vs. placebo	Odds/Hazard ratio vs. placebo (CI al 95 %)	P-value
PERR alla Settimana 104¹ <i>Responders</i>	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Fattori della PERR					
Rapporto proteine:creatinina urinarie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ² o nessuna diminuzione di eGFR dal valore <i>pre-flare</i> > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Non fallimento del trattamento ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR alla Settimana 104¹ <i>Responders</i>	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Fattori della CRR					
Rapporto proteine:creatinina urinarie < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05, 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ² o nessuna diminuzione di eGFR dal valore <i>pre-flare</i> > 10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Non fallimento del trattamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR alla Settimana 52¹ <i>Responders</i>	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tempo all'evento renale o morte¹ Percentuale di pazienti con evento ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tempo all'evento [<i>Hazard ratio</i> (CI al 95 %)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

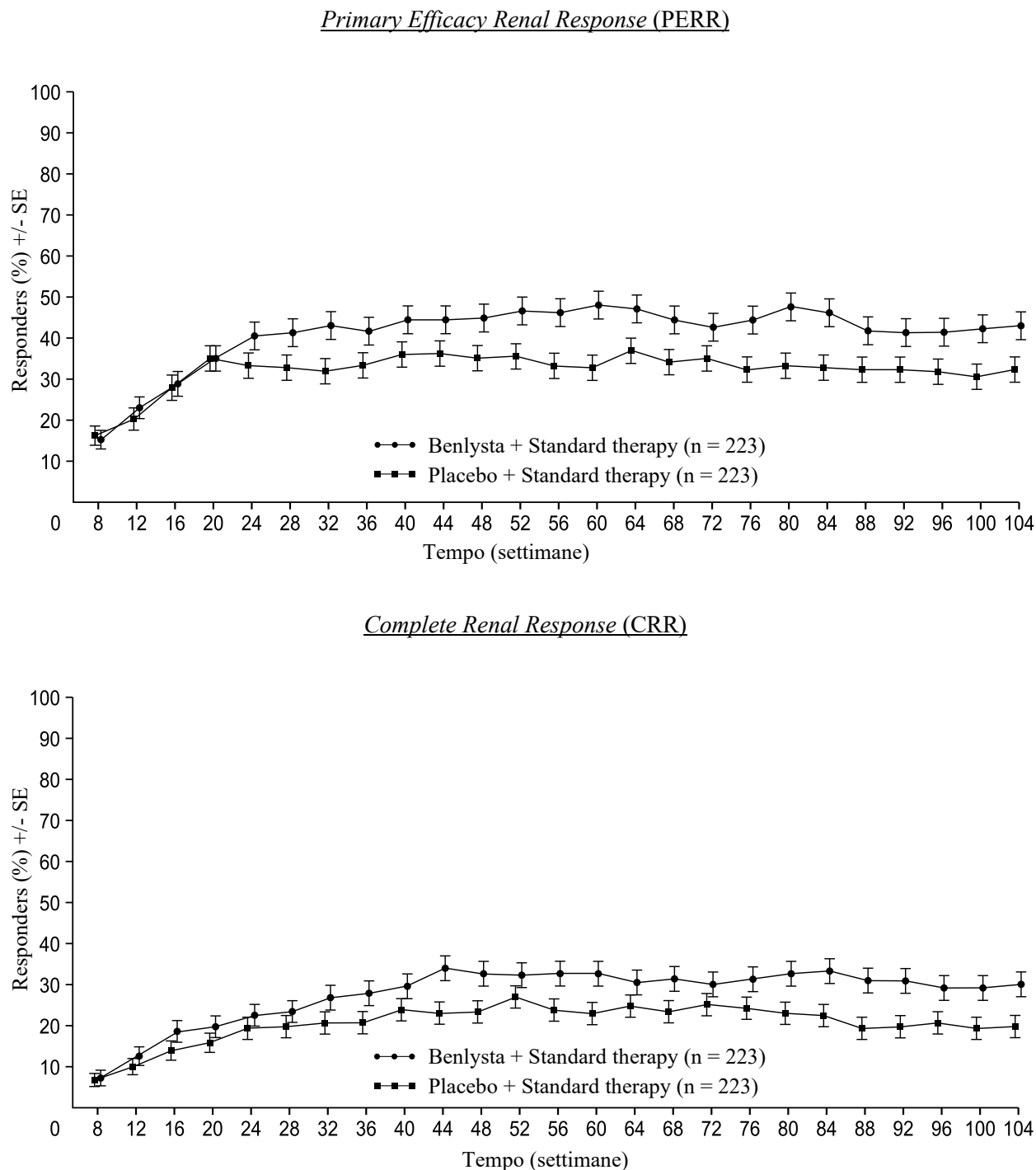
¹ PERR alla Settimana 104 è stata l'analisi di efficacia primaria; CRR alla Settimana 104, PERR alla Settimana 52 e il tempo all'evento renale o morte sono stati inclusi nella gerarchia dei test pre-specificata.

² Se si escludono i decessi dall'analisi (1 per Benlysta; 2 per il placebo), la percentuale dei pazienti con un evento renale è stata del 15,2 % per Benlysta rispetto al 27,4 % per il placebo (HR = 0,51; CI al 95 %: 0,34,0,78).

³ Fallimento del trattamento: pazienti che hanno assunto medicinali non consentiti dal protocollo.

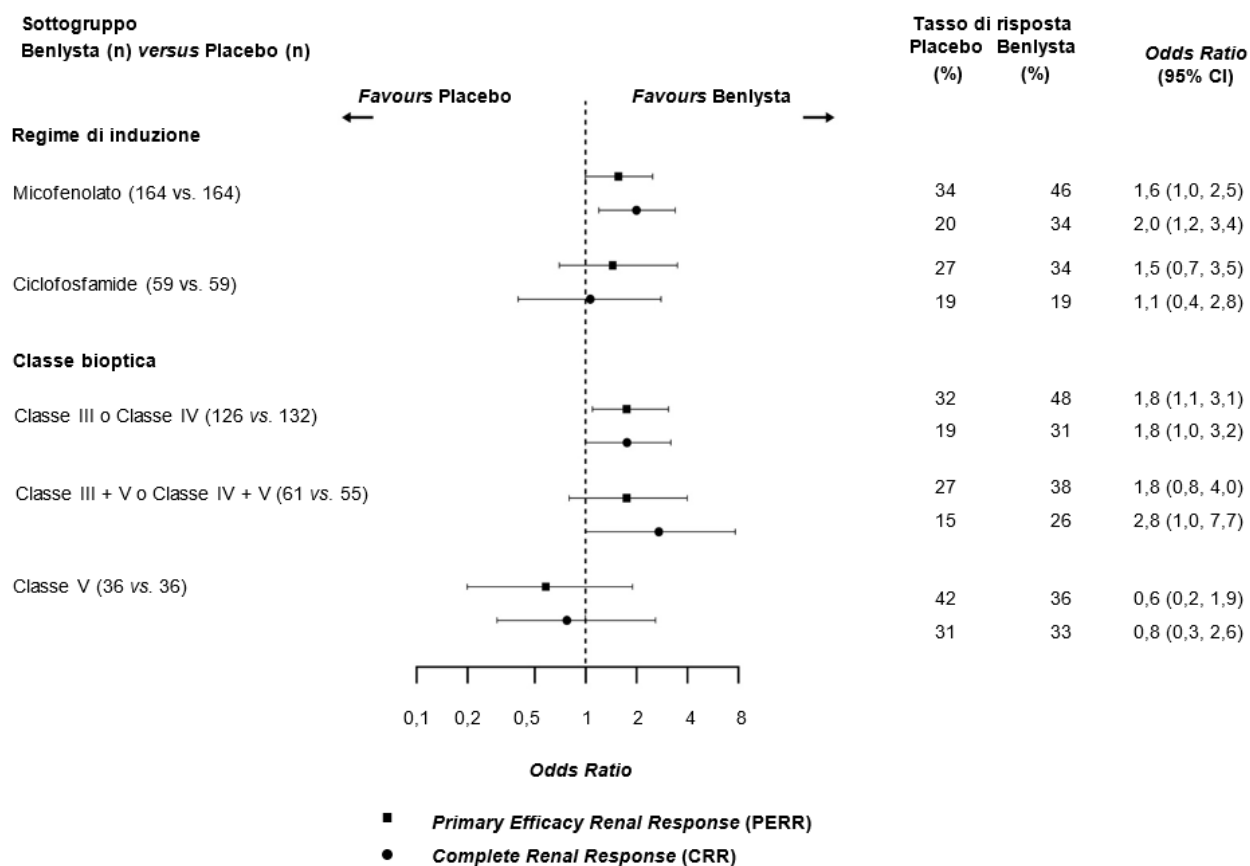
Una percentuale numericamente superiore di pazienti trattati con Benlysta ha raggiunto la PERR a partire dalla Settimana 24 rispetto al placebo, e questa differenza di trattamento si è mantenuta fino alla Settimana 104. A partire dalla Settimana 12, una percentuale numericamente superiore di pazienti trattati con Benlysta ha raggiunto la CRR rispetto al placebo e la differenza numerica si è mantenuta fino alla Settimana 104 (Figura 2).

Figura 2. Tassi di risposta negli adulti con nefrite lupica per visita



Nelle analisi descrittive dei sottogruppi, gli *endpoint* di efficacia chiave (PERR e CRR) sono stati esaminati in base al regime di induzione (micofenolato o ciclofosfamide) e alla classe biotica (Classe III o IV, Classe III + V o Classe IV + V, o Classe V) (Figura 3).

Figura 3. Odds Ratio di PERR e CRR alla Settimana 104 nei sottogruppi



Età ed etnia

Età

Non sono state osservate differenze nell'efficacia o nella sicurezza nei pazienti con LES di età ≥ 65 anni che hanno ricevuto Benlysta per via endovenosa o sottocutanea rispetto alla popolazione complessiva negli studi controllati con placebo; tuttavia, il numero di pazienti di età ≥ 65 anni (62 pazienti per l'efficacia e 219 per la sicurezza) non è sufficiente per determinare se essi rispondano in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani.

Pazienti neri

Il numero dei pazienti neri, arruolati negli studi controllati con placebo con Benlysta per somministrazione sottocutanea è troppo limitato per consentire di trarre conclusioni significative relativamente agli effetti della razza sui risultati clinici.

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via endovenosa sono state studiate nei pazienti neri. I dati attualmente disponibili sono descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Benlysta 120 mg e 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Popolazione pediatrica

LES

Iniezione sottocutanea

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea a pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e < 18 anni con LES attivo è supportata da un modello di farmacocinetica di popolazione e da una simulazione che integra i dati di uno studio di farmacocinetica in aperto su 25 pazienti pediatrici con LES attivo a cui è stato somministrato Benlysta per via sottocutanea (200908) e di uno studio su pazienti pediatrici con LES attivo a cui è stato somministrato Benlysta per via endovenosa (PLUTO) descritto di seguito (vedere paragrafo 5.2).

Infusione endovenosa

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane (PLUTO) su 93 pazienti pediatrici con diagnosi clinica di LES secondo i criteri di classificazione ACR. I pazienti avevano un LES attivo, definito da un punteggio SELENA-SLEDAI ≥ 6 e positività allo screening per gli autoanticorpi, come descritto negli studi negli adulti. I pazienti erano in un regime stabile di trattamento del LES (*standard of care*) e avevano criteri di inclusione simili rispetto agli studi negli adulti. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano nefrite lupica attiva severa, lupus attivo severo del SNC, immunodeficienza primaria, deficit di IgA o infezioni acute o croniche che richiedevano trattamento. Questo studio è stato condotto negli Stati Uniti, in Sud America, Europa e Asia. L'età mediana dei pazienti era di 15 anni (intervallo da 6 a 17 anni). Nel gruppo di età compresa tra 5 e 11 anni ($n = 13$) il punteggio SELENA-SLEDAI variava da 4 a 13, mentre nel gruppo di età compresa tra 12 e 17 anni ($n = 79$) il punteggio SELENA-SLEDAI variava da 4 a 20. La maggior parte dei pazienti (94,6%) era di sesso femminile. Lo studio non è stato disegnato con la potenza necessaria per effettuare delle analisi statistiche e tutti i dati presentati sono solo descrittivi.

L'*endpoint* primario di efficacia è stato lo *SLE Responder Index* (SRI) alla settimana 52, come descritto negli studi con somministrazione endovenosa negli adulti. La percentuale di pazienti pediatrici che hanno ottenuto una risposta SRI è stata maggiore nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo. Le risposte per i singoli componenti dell'*endpoint* sono state coerenti con quella dell'SRI (Tabella 4).

Tabella 4. Tasso di risposta pediatrica alla Settimana 52

Risposta¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
<i>SLE Responder Index</i> (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs. placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Componenti del <i>SLE Responder Index</i>		
Percentuale di pazienti con riduzione SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs. placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento dell'indice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs. placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Percentuale di pazienti con nessun peggioramento PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs. placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ L'analisi ha escluso ogni soggetto a cui mancava la valutazione al basale per uno qualsiasi dei componenti (1 per placebo).

Tra i pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione severa, il giorno mediano dello studio della prima riacutizzazione severa è stato il giorno 150 nel gruppo Benlysta e il giorno 113 nel gruppo placebo. Riacutizzazioni severe sono state osservate nel 17,0% del gruppo Benlysta rispetto al 35,0% del gruppo placebo nel corso delle 52 settimane di osservazione (differenza di trattamento osservata = 18,0%; *hazard ratio* = 0,36, IC 95%: 0,15, 0,86). Questo era coerente con i risultati degli studi clinici per via endovenosa negli adulti.

Impiegando i criteri di valutazione della risposta del LES giovanile del *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology* (PRINTO/ACR), una percentuale maggiore di pazienti pediatrici trattati con Benlysta ha mostrato un miglioramento in confronto al gruppo placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Tasso di risposta PRINTO/ACR alla Settimana 52

	Percentuale di pazienti con almeno il 50 % di miglioramento in 2 qualsiasi dei 5 componenti ¹ e non più di uno dei rimanenti con peggioramento superiore al 30 %		Percentuale di pazienti con almeno il 30 % di miglioramento in 3 dei 5 componenti ¹ e non più di uno dei rimanenti con peggioramento superiore al 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Risposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Differenza osservata vs. Placebo		25,38		25,33
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs. Placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹ I cinque componenti PRINTO/ACR erano cambiamenti percentuali alla Settimana 52 in: *Parent's Global Assessment* (*Parent GA*), PGA, punteggio SELENA SLEDAI, proteinuria nelle 24 ore e punteggio del dominio di funzionamento fisico del *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale* (*PedsQL GC*)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici per la somministrazione sottocutanea citati di seguito sono basati sulle stime di parametri della popolazione da 661 pazienti, inclusi 554 pazienti LES e 107 volontari sani, che ricevevano Benlysta per via sottocutanea.

Assorbimento

Benlysta in penna preriempita è somministrato per iniezione sottocutanea.

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità di belimumab è stata approssimativamente del 74 %. L'esposizione allo stato stazionario è stata raggiunta dopo circa 11 settimane di somministrazione sottocutanea. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di belimumab allo stato stazionario è stata di 108 µg/mL.

Distribuzione

Belimumab si è distribuito nei tessuti con un volume complessivo di distribuzione allo stato stazionario di circa 5 litri.

Biotrasformazione

Belimumab è una proteina per la quale la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi per mezzo di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti. Non sono stati condotti studi classici di biotrasformazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione sottocutanea, belimumab presenta un'emivita terminale di 18,3 giorni. La *clearance* sistemica è stata di 204 mL/die.

Studio nefrite lupica

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione in 224 pazienti adulti con nefrite lupica che hanno ricevuto Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa (Giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni fino a 104 settimane). Nei pazienti con nefrite lupica, a causa degli effetti della malattia renale, la *clearance* di belimumab era inizialmente più alta di quella osservata negli studi sul LES; tuttavia, dopo 24 settimane di trattamento e per tutto il periodo rimanente dello studio, la *clearance* e l'esposizione di belimumab erano simili a quelle osservate nei pazienti adulti con LES trattati con belimumab 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa.

Sulla base di modelling e simulazione di farmacocinetica di popolazione, si stima che le concentrazioni medie allo *steady-state* della somministrazione sottocutanea di belimumab 200 mg una volta alla settimana negli adulti con nefrite lupica siano simili a quelle osservate negli adulti con nefrite lupica trattati con belimumab 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane.

Popolazioni speciali di pazienti

Popolazione pediatrica: i parametri farmacocinetici di belimumab somministrato per via sottocutanea si basano su un'analisi di farmacocinetica di popolazione di 25 pazienti da uno studio farmacocinetico di Fase II su pazienti pediatrici con LES trattati con belimumab per via sottocutanea e da uno studio di Fase II su pazienti pediatrici con LES trattati con belimumab per via endovenosa. In seguito alla somministrazione sottocutanea di 200 mg di belimumab in pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e meno di 18 anni [con cadenza settimanale (pazienti di peso ≥ 50 kg), ogni 10 giorni (pazienti di peso compreso tra 30 e < 50 kg) o ogni 2 settimane (pazienti di peso compreso tra 15 e < 30 kg)], la concentrazione media di belimumab allo stato stazionario è stimata essere simile a quella dei soggetti adulti con LES dopo somministrazione sottocutanea di 200 mg di belimumab con cadenza settimanale, e simile a quella dei soggetti pediatrici con LES dopo somministrazione endovenosa di belimumab 10 mg/kg di peso corporeo nei giorni 0, 14 e 28, e successivamente a intervalli di 4 settimane. I valori della media geometrica di C_{max} , C_{avg} , C_{min} , e AUC allo stato stazionario simulati (calcolati sull'intervallo di dosaggio) sono stimati essere 124 $\mu\text{g/mL}$, 119 $\mu\text{g/mL}$, 111 $\mu\text{g/mL}$ e 834 $\text{die} \cdot \mu\text{g/mL}$ per i pazienti pediatrici di peso ≥ 50 kg trattati con belimumab una volta alla settimana, 114 $\mu\text{g/mL}$, 105 $\mu\text{g/mL}$, 91 $\mu\text{g/mL}$ e 1051 $\text{die} \cdot \mu\text{g/mL}$ per i pazienti pediatrici di peso compreso tra 30 e < 50 kg trattati con belimumab ogni 10 giorni e 119 $\mu\text{g/mL}$, 103 $\mu\text{g/mL}$, 79 $\mu\text{g/mL}$ e 1438 $\text{die} \cdot \mu\text{g/mL}$ per i pazienti pediatrici di peso compreso tra 15 e < 30 kg trattati con belimumab ogni 2 settimane.

Anziani: Benlysta è stato studiato in un numero limitato di pazienti anziani. L'età non ha influenzato l'esposizione a belimumab nell'analisi della farmacocinetica di popolazione per la via sottocutanea. Tuttavia, considerato il piccolo numero di soggetti di età ≥ 65 anni, un effetto dell'età non può essere escluso in modo definitivo.

Compromissione renale: non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di belimumab. Durante lo sviluppo clinico, Benlysta è stato studiato in un numero limitato di pazienti affetti da LES con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina [CrCl] ≥ 60 e < 90 mL/min), moderata ($\text{CrCl} \geq 30$ e < 60 mL/min), o severa ($\text{CrCl} \geq 15$ e < 30 mL/min): 121 pazienti con compromissione renale lieve e 30 pazienti con compromissione renale moderata hanno ricevuto Benlysta per via sottocutanea, 770 pazienti con compromissione moderata lieve, 261 pazienti con compromissione renale moderata e 14 pazienti con compromissione renale severa hanno ricevuto Benlysta per via endovenosa.

In seguito alla compromissione renale non è stata osservata una riduzione clinicamente significativa della clearance sistemica. Pertanto, non si raccomandano aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica: non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di belimumab. Le molecole IgG1 come belimumab sono catabolizzate per mezzo di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, che non sono limitati al tessuto epatico ed è improbabile che modifiche della funzione epatica abbiano qualsiasi effetto sulla eliminazione di belimumab.

Peso corporeo/Indice di Massa Corporea (IMC)

Gli effetti del peso corporeo e dell'IMC sull'esposizione a belimumab dopo somministrazione sottocutanea non sono stati considerati clinicamente significativi. Non vi è stato un impatto significativo sull'efficacia e sulla sicurezza sulla base del peso. Pertanto, non si raccomandano aggiustamenti della dose negli adulti.

Gli effetti del peso corporeo sull'esposizione a belimumab dopo somministrazione sottocutanea nei pazienti pediatrici sono stati determinati utilizzando un modello farmacocinetico di popolazione. I pazienti pediatrici con peso corporeo più basso hanno una clearance e un volume di distribuzione di belimumab inferiori, con conseguente aumento dell'esposizione. Per garantire che l'esposizione a belimumab rimanga entro limiti accettabili e sia consistente nell'intervallo di peso pediatrico, ai pazienti con peso corporeo più basso viene somministrato belimumab con minore frequenza (vedere paragrafo 4.2).

Transizione dalla somministrazione endovenosa alla somministrazione sottocutanea

LES

I pazienti con LES che passano da un regime di 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane a un regime di 200 mg per via sottocutanea adottando un intervallo di transizione da 1 a 4 settimane hanno avuto alla prima dose sottocutanea delle concentrazioni plasmatiche pre-somministrazione vicine alla concentrazione allo stato stazionario finale per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2). In base a simulazioni con parametri farmacocinetici di popolazione, le concentrazioni medie di belimumab allo stato stazionario per somministrazioni di 200 mg per via sottocutanea ogni settimana (nei pazienti adulti e in quelli pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso ≥ 50 kg), ogni 10 giorni (nei pazienti pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso da 30 a < 50 kg) o ogni 2 settimane (nei pazienti pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso da 15 a < 30 kg) erano simili a quelle di 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane.

Nefrite lupica

Da una a due settimane dopo aver completato le prime 2 dosi per via endovenosa, si prevede che i pazienti con nefrite lupica che passano da 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa a 200 mg per via sottocutanea ogni settimana, abbiano concentrazioni medie sieriche di belimumab simili a quelle dei pazienti a cui vengono somministrati 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane, sulla base di simulazioni di farmacocinetica di popolazione (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità sulla riproduzione.

La somministrazione per via endovenosa e sottocutanea a scimmie ha causato l'attesa riduzione del numero delle cellule B periferiche e del tessuto linfatico senza alcun rilievo tossicologico associato.

Sono stati condotti studi sulla riproduzione in scimmie cynomolgus gravide che ricevevano 150 mg/kg di peso corporeo di belimumab per infusione endovenosa (circa 9 volte l'esposizione clinica massima attesa nell'uomo) ogni 2 settimane e fino a 21 settimane, e il trattamento con belimumab non è stato associato con effetti dannosi diretti o indiretti relativi a tossicità materna, tossicità sullo sviluppo o teratogenesi.

Gli effetti correlati al trattamento sono stati limitati alla attesa riduzione reversibile delle cellule B sia nelle madri che nella prole ed alla riduzione delle IgM nei piccoli di scimmia. Il numero delle cellule B si è

ripristinato dopo la cessazione del trattamento con belimumab entro 1 anno circa dopo il parto nelle scimmie adulte ed entro 3 mesi di vita nei piccoli di scimmia; i livelli di IgM nei piccoli esposti a belimumab *in utero* sono stati ripristinati entro i 6 mesi di età.

Gli effetti sulla fertilità nel maschio e nella femmina di scimmia sono stati valutati in studi a 6 mesi di tossicologia a dosi ripetute di belimumab a dosi fino a 50 mg/kg di peso corporeo compresi. Non sono state osservate modifiche correlate al trattamento negli organi riproduttivi di animali, maschi e femmine sessualmente maturi. Una valutazione informale del ciclo mestruale nelle femmine non ha dimostrato modifiche correlate a belimumab.

Poiché belimumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi di genotossicità. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenesi e di fertilità (nel maschio o nella femmina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina cloridrato
Istidina
Istidina monocloridrato
Polisorbato 80(E 433)
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola penna preriempita di Benlysta può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25°C per un periodo fino a 12 ore. La penna preriempita deve essere protetta dalla luce ed eliminata se non utilizzata entro un periodo di 12 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 mL di soluzione in siringa di vetro di tipo 1 con ago fisso (acciaio inossidabile) in una penna preriempita.

Disponibile in confezioni da 1 o 4 penne preriempite e confezioni multiple contenenti 12 penne preriempite monodose (3 confezioni da 4 penne preriempite).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la somministrazione sottocutanea di Benlysta in penna preriempita sono fornite alla fine del foglio illustrativo (vedere le Istruzioni passo per passo).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/003 1 penna preriempita
EU/1/11/700/004 4 penne preriempite
EU/1/11/700/005 12 (3x4) penne preriempite (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2011
Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ , umano, prodotto in una linea cellulare di mammifero (NS0) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni siringa preriempita contiene 0,1 mg polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (per iniezione)

Soluzione da limpida ad opalescente, da incolore a giallo tenue, con pH 6 e un'osmolalità di 270 – 320 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Benlysta è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard (vedere paragrafo 5.1).

Benlysta è indicato in combinazione con terapie immunosoppressive di fondo per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica attiva (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Benlysta deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nella diagnosi e nel trattamento del LES. Si raccomanda che la prima iniezione sottocutanea di Benlysta sia somministrata sotto la supervisione di un operatore sanitario in un contesto sufficientemente qualificato per il trattamento di reazioni di ipersensibilità, se necessario. L'operatore sanitario deve fornire un appropriato addestramento nella tecnica sottocutanea ed informare sui segni e sui sintomi delle reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Benlysta può essere somministrato da parte del paziente stesso o di chi lo assiste dopo che ciò sia stato stabilito come appropriato dall'operatore sanitario.

Posologia

LES

La dose raccomandata è di 200 mg una volta a settimana, somministrati per via sottocutanea. Il dosaggio non è basato sul peso (vedere paragrafo 5.2). Le condizioni del paziente devono essere valutate in modo continuo. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con Benlysta in caso di assenza di miglioramento nel controllo della malattia dopo 6 mesi di trattamento.

Nefrite lupica

Nei pazienti che iniziano la terapia con Benlysta per la nefrite lupica attiva, il regime di dosaggio raccomandato è di una dose da 400 mg (due iniezioni da 200 mg) una volta alla settimana per 4 dosi, poi 200 mg una volta alla settimana. Nei pazienti che continuano la terapia con Benlysta per la nefrite lupica attiva, il dosaggio raccomandato è di 200 mg una volta alla settimana. Benlysta deve essere usato in associazione con corticosteroidi e micofenolato o ciclofosfamide per l'induzione, o micofenolato o azatioprina per il mantenimento. Le condizioni del paziente devono essere valutate in modo continuo.

Dosi dimenticate

Se viene saltata una dose, si raccomanda di somministrarla il prima possibile. In seguito, i pazienti possono riprendere con la somministrazione delle dosi al loro solito giorno oppure iniziare un nuovo schema dal giorno in cui è stata somministrata la dose saltata.

Cambiamento del giorno di somministrazione programmato

Se i pazienti desiderano cambiare il giorno programmato in cui effettuano la somministrazione, una nuova dose può essere somministrata il giorno della settimana di nuova preferenza. In seguito, il paziente può continuare con il nuovo schema a partire da tale giorno, anche se l'intervallo tra le dosi può temporaneamente essere inferiore a quello abituale.

Transizione della somministrazione da endovenosa a sottocutanea

LES

Se un paziente con LES passa dalla somministrazione endovenosa di Benlysta alla somministrazione sottocutanea, la prima iniezione sottocutanea deve essere somministrata 1 o 4 settimane dopo l'ultima dose endovenosa (vedere paragrafo 5.2).

Nefrite lupica

Se un paziente con nefrite lupica passa dalla somministrazione endovenosa di Benlysta alla somministrazione sottocutanea, si raccomanda che la prima dose da 200 mg per iniezione sottocutanea venga somministrata da 1 a 2 settimane dopo l'ultima dose endovenosa. Questo passaggio può avvenire in qualsiasi momento dopo che il paziente ha completato le prime 2 dosi endovenose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani

I dati relativi ai pazienti con età ≥ 65 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Benlysta deve essere impiegato con attenzione nei pazienti anziani. Non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Belimumab è stato studiato in un numero limitato di pazienti affetti da LES con compromissione renale. Sulla base delle informazioni disponibili, non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Tuttavia, a causa della mancanza di dati, si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici con Benlysta in pazienti con compromissione epatica. È improbabile che i pazienti con compromissione epatica richiedano un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

LES

Nei pazienti di età compresa tra 5 anni e meno di 18 anni, la somministrazione sottocutanea di Benlysta con la siringa preriempita non è stata valutata e si raccomanda la somministrazione sottocutanea di Benlysta con la penna preriempita. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile formulare raccomandazioni sulla posologia con Benlysta in siringa preriempita.

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea nei bambini di età inferiore ai 5 anni o di peso corporeo inferiore a 15 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nefrite lupica

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La siringa preriempita deve essere usata solo per iniezione sottocutanea. Le sedi di iniezione raccomandate sono l'addome o la coscia. Se si effettua l'iniezione in una stessa area, i pazienti devono essere informati di impiegare una sede di iniezione diversa per ogni iniezione; le iniezioni non devono mai essere effettuate in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata o indurita. Se una dose da 400 mg viene somministrata nella stessa sede, si raccomanda che le 2 singole iniezioni da 200 mg siano somistrate ad almeno 5 cm (circa 2 pollici) di distanza.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sottocutanea di Benlysta in siringa preriempita sono fornite alla fine del foglio illustrativo (vedere le Istruzioni passo per passo).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Benlysta non è stato studiato nei seguenti gruppi di pazienti, nei quali non è raccomandato:

- lupus attivo severo a carico del sistema nervoso centrale
- HIV
- anamnesi positiva, o malattia in corso, per epatite B o C
- ipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dL) o deficit di IgA (IgA < 10 mg/dL)
- anamnesi positiva per trapianto di organo maggiore o trapianto di cellule staminali ematopoietiche / trapianto di midollo o trapianto renale.

Uso concomitante di terapia che ha come target le cellule B

I dati disponibili non supportano la co-somministrazione di rituximab con Benlysta nei pazienti con LES (vedere paragrafo 5.1). È necessario porre attenzione se Benlysta è co-somministrato con un'altra terapia che abbia come target le cellule B.

Ipersensibilità

La somministrazione sottocutanea o endovenosa di Benlysta può causare reazioni di ipersensibilità che possono essere severe e fatali. Nel caso di una reazione severa, la somministrazione di Benlysta deve essere interrotta e deve essere somministrata una terapia medica appropriata (vedere paragrafo 4.2). Il rischio di reazioni di ipersensibilità è maggiore con le prime due dosi; tuttavia, tale rischio deve essere considerato per ogni somministrazione. I pazienti con anamnesi positiva per allergie multiple a farmaci o ipersensibilità significativa possono essere soggetti ad un aumento del rischio. È stata anche osservata la ricomparsa di reazioni clinicamente significative dopo l'appropriato trattamento iniziale dei sintomi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

I pazienti devono essere informati che le reazioni di ipersensibilità sono possibili il giorno della somministrazione, o vari giorni dopo, e devono essere informati dei potenziali segni e sintomi e della possibilità della loro ricomparsa. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente al medico se presentano uno qualsiasi di questi sintomi. Il foglio illustrativo deve essere a disposizione del paziente. Sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità non acuta, di tipo ritardato, che hanno incluso sintomi come eruzione cutanea, nausea, affaticamento, mialgia, cefalea ed edema facciale.

Negli studi clinici in cui è stata usata la somministrazione endovenosa, le reazioni gravi da infusione e di ipersensibilità hanno incluso reazioni anafilattiche, bradicardia, ipotensione, angioedema e dispnea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Benlysta polvere per concentrato per soluzione per infusione (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

Il meccanismo d'azione di belimumab potrebbe aumentare il rischio di sviluppare infezioni negli adulti e nei bambini con lupus, incluse le infezioni opportunistiche e i bambini più piccoli possono essere a maggior rischio. Negli studi clinici controllati, l'incidenza di infezioni gravi è stata simile nei gruppi di Benlysta e placebo; tuttavia, le infezioni ad esito fatale (ad esempio polmonite e sepsi) si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). Deve essere presa in considerazione la vaccinazione contro lo pneumococco prima di iniziare il trattamento con Benlysta. Benlysta non deve essere iniziato nei pazienti con infezioni gravi attive (comprese le infezioni croniche gravi). I medici devono esercitare cautela e valutare attentamente se i benefici attesi superino i rischi quando prendono in considerazione l'uso di Benlysta nei pazienti con anamnesi positiva per infezioni ricorrenti. I medici devono avvisare i pazienti di contattare il proprio medico in caso sviluppino sintomi di un'infezione. I pazienti che sviluppino un'infezione mentre sono in trattamento con Benlysta devono essere attentamente monitorati e deve essere considerata l'interruzione della terapia con medicinali immunosoppressori, incluso Benlysta, fino alla risoluzione dell'infezione. Non è noto il rischio relativo all'uso di Benlysta nei pazienti con tubercolosi attiva o latente.

Depressione e suicidio

Nel corso di studi clinici controllati, con somministrazione endovenosa e con somministrazione sottocutanea, sono stati segnalati disturbi psichiatrici (depressione, ideazione e comportamento suicidari, inclusi suicidi) con frequenza maggiore in pazienti che ricevevano Benlysta (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'inizio del trattamento con Benlysta i medici devono valutare il rischio di depressione e suicidio tenendo conto della storia clinica del paziente e del suo stato psichiatrico corrente e continuare a monitorare i pazienti durante il trattamento. I medici devono avvertire i pazienti (e chi li assiste, ove appropriato) di rivolgersi al medico in caso di comparsa o di peggioramento dei sintomi psichiatrici. Nei pazienti che manifestano tali sintomi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Reazioni avverse cutanee severe

Sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) e necrolisi epidermica tossica (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN), che possono essere pericolose per la vita o ad esito fatale, sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta. I pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SJS e TEN e devono essere attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Benlysta deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un

trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di Benlysta, il trattamento con Benlysta non deve essere mai più ripreso.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) è stata riportata con Benlysta nel trattamento del LES. I medici devono essere particolarmente attenti ai sintomi indicativi di PML che i pazienti possono non notare (ad esempio sintomi o segni cognitivi, neurologici o psichiatrici). I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza o il peggioramento di questi sintomi o segni, e se tali sintomi/segni si presentano, i pazienti devono essere inviati ad un neurologo e devono essere considerate le misure diagnostiche appropriate per la PML come clinicamente indicato. Se si sospetta la PML, la terapia immunosoppressiva, incluso Benlysta, deve essere sospesa fino a quando non sia stata esclusa la PML. Se la PML è confermata, la terapia immunosoppressiva, compreso Benlysta, deve essere interrotta.

Immunizzazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati nei 30 giorni precedenti o in concomitanza con Benlysta, in quanto non è stata stabilita la sicurezza clinica. Non sono disponibili dati relativi alla trasmissione secondaria di infezioni da persone che ricevevano vaccini vivi a pazienti che ricevevano Benlysta.

A causa del meccanismo d'azione, belimumab può interferire con la risposta all'immunizzazione. Tuttavia, in uno studio in un piccolo gruppo di pazienti, che ha valutato la risposta ad un vaccino pneumococcico 23-valente, le risposte immunitarie complessive ai differenti sierotipi nei pazienti con LES in trattamento con Benlysta al momento della vaccinazione sono state simili a quelle dei pazienti in trattamento immunosoppressivo standard. Non vi sono dati sufficienti per trarre conclusioni relative alla risposta ad altri vaccini.

Dati limitati suggeriscono che Benlysta non influisce in modo significativo sulla capacità di mantenere una risposta immunitaria protettiva alle immunizzazioni ricevute prima della somministrazione di Benlysta. In un sotto-studio, in un piccolo gruppo di pazienti che aveva ricevuto in precedenza vaccinazioni per il tetano, per lo pneumococco o per l'influenza è stato rilevato il mantenimento dei titoli protettivi dopo il trattamento con Benlysta.

Patologie maligne e linfoproliferative

I medicinali immunomodulatori, incluso Benlysta, possono aumentare il rischio di patologie maligne. È consigliata cautela quando si considera la terapia con Benlysta per i pazienti con anamnesi positiva per patologie maligne o quando viene considerata la prosecuzione del trattamento nei pazienti che sviluppano patologie maligne. Non sono stati studiati pazienti affetti da neoplasie maligne negli ultimi 5 anni, ad eccezione dei pazienti con carcinoma della cute basale o a cellule squamose o con carcinoma della cervice uterina, che sono stati escisi in modo completo o trattati in modo adeguato.

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene polisorbato 80 (vedere paragrafo 2), che può causare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi *in vivo* di interazione. La formazione di alcuni enzimi CYP450 è soppressa da un incremento nei livelli di alcune citochine nel corso di infiammazioni croniche. Non è noto se belimumab possa essere un modulatore indiretto di tali citochine. Non può essere escluso un rischio di riduzione indiretta dell'attività CYP da parte di belimumab. Quando viene iniziato o interrotto il trattamento con belimumab,

deve essere preso in considerazione il monitoraggio della terapia per i pazienti che sono trattati con substrati CYP aventi un ristretto indice terapeutico, per i quali la dose è aggiustata su base individuale (es. warfarin).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Benlysta e per almeno 4 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Gravidanza

Vi è un numero limitato di dati sull'uso di Benlysta nelle donne in gravidanza. Oltre all'atteso effetto farmacologico, ovvero alla riduzione delle cellule B, studi nell'animale condotti sulle scimmie non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Benlysta non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se Benlysta sia escreto nel latte umano o se sia assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. Tuttavia, belimumab è stato rilevato nel latte di scimmie femmine alle quali erano stati somministrati 150 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane.

Poiché gli anticorpi materni (IgG) sono escreti nel latte materno, si raccomanda di valutare se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con Benlysta, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di belimumab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati formalmente valutati negli studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Effetti negativi su tali attività non possono essere previsti sulla base della farmacologia di belimumab. Si raccomanda di tenere presente lo stato clinico del soggetto ed il profilo degli effetti indesiderati di Benlysta quando si valuta la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano capacità cognitive, motorie o di giudizio.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di belimumab nei pazienti affetti da LES è stata valutata in tre studi pre-registrativi controllati con placebo con somministrazione endovenosa, uno studio successivo regionale controllato con placebo con somministrazione endovenosa, uno studio controllato con placebo con somministrazione sottocutanea e due studi post-marketing controllati con placebo con somministrazione endovenosa; la sicurezza nei pazienti con nefrite lupica attiva è stata valutata in uno studio controllato con placebo con somministrazione endovenosa.

I dati riportati nella seguente tabella riflettono l'esposizione in 674 pazienti con LES provenienti dai tre studi clinici pre-registrativi e in 470 pazienti nel successivo studio controllato con placebo, trattati con Benlysta per via endovenosa (10 mg/kg di peso corporeo per la durata di 1 ora, ai Giorni 0, 14, 28, e poi ogni 28 giorni per 52 settimane) e 556 pazienti con LES esposti a Benlysta per via sottocutanea (200 mg una volta a settimana fino a 52 settimane). I dati di sicurezza presentati includono, per alcuni pazienti con LES, quelli rilevati oltre la Settimana 52. I dati riflettono l'ulteriore esposizione in 224 pazienti con nefrite lupica attiva trattati con

Benlysta per via endovenosa (10 mg/kg di peso corporeo fino a 104 settimane). Sono inclusi anche i dati delle segnalazioni post-marketing.

La maggioranza dei pazienti aveva ricevuto in concomitanza anche uno o più dei seguenti trattamenti per il LES: corticosteroidi, medicinali immunomodulatori, anti-malarici, medicinali anti-infiammatori non steroidei.

Le reazioni avverse sono state riportate nel 84 % dei pazienti trattati con Benlysta e nel 87 % dei pazienti trattati con placebo. La reazione avversa più frequentemente riportata (≥ 5 % dei pazienti affetti da LES trattati con Benlysta più *standard of care* e ad una frequenza ≥ 1 % maggiore rispetto a placebo) è stata nasofaringite. La percentuale dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa delle reazioni avverse è stata del 7 % per i pazienti trattati con Benlysta e del 8 % per i pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (> 5 % dei pazienti con nefrite lupica attiva trattati con Benlysta più lo *standard of care*) sono state infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario e herpes zoster. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 12,9 % per i pazienti trattati con Benlysta e del 12,9 % per i pazienti trattati con placebo.

Reazioni avverse cutanee severe: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA ed in base alla frequenza. Le categorie di frequenza usate sono:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10\,000, < 1/1000$
Non nota	non può essere stimata in base ai dati disponibili.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. La frequenza assegnata è la più alta osservata con entrambe le formulazioni.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni ¹	Molto comune	Infezioni batteriche, ad esempio bronchite, infezioni del tratto urinario
	Comune	Gastroenterite virale, faringite, nasofaringite, infezioni virali del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità ²
	Non comune	Reazione anafilattica
	Raro	Reazioni di ipersensibilità non acuta, di tipo ritardato
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione
	Non comune	Comportamento suicidario, ideazione suicidaria
Patologie del sistema nervoso	Comune	Emicrania

Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Reazioni in sede di iniezione ³ , orticaria, eruzione cutanea
	Non comune	Angioedema,
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alle estremità
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni sistemiche ² correlate all'infusione o all'iniezione, piresia

¹ Vedere 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate' e paragrafo 4.4 'Infezioni' per ulteriori informazioni.

² Le 'Reazioni di ipersensibilità' comprendono un gruppo di reazioni, inclusa l'anafilassi, e si possono manifestare con una gamma di sintomi che includono ipotensione, angioedema, orticaria o altre eruzioni cutanee, prurito, e dispnea. Le 'Reazioni sistemiche correlate all'infusione o all'iniezione' comprendono un gruppo di reazioni e si possono manifestare con una gamma di sintomi che includono bradicardia, mialgia, cefalea, eruzione cutanea, orticaria, piresia, ipotensione, ipertensione, capogiri e artralgia. A causa della sovrapposizione dei segni e dei sintomi non è possibile distinguere in tutti i casi tra reazioni di ipersensibilità e reazioni sistemiche correlate all'infusione o all'iniezione.

³ Pertinente solo alla formulazione sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I dati presentati di seguito sono ottenuti dai tre studi clinici pre-registrativi per via endovenosa (solo dose endovenosa da 10 mg/kg di peso corporeo) e dallo studio clinico per via sottocutanea. 'Infezioni e Disturbi psichiatrici' include anche dati da uno studio post-marketing.

Reazioni sistemiche da infusione o da iniezione e ipersensibilità: reazioni sistemiche da infusione o da iniezione e ipersensibilità sono state generalmente osservate il giorno della somministrazione, ma reazioni acute di ipersensibilità possono verificarsi anche vari giorni dopo la somministrazione stessa. I pazienti con anamnesi positiva per allergie multiple a farmaci o reazioni di ipersensibilità significative possono essere soggetti ad un aumento del rischio.

L'incidenza di reazioni da infusione e reazioni di ipersensibilità dopo somministrazione endovenosa con comparsa entro 3 giorni dall'infusione è stata del 12 % nel gruppo in trattamento con Benlysta e del 10 % nel gruppo in trattamento con placebo, con il 1,2 % e lo 0,3 %, rispettivamente, che ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento.

L'incidenza di reazioni sistemiche post-iniezione e reazioni di ipersensibilità con comparsa entro 3 giorni dalla somministrazione sottocutanea è stata del 7 % nel gruppo in trattamento con Benlysta e del 9 % nel gruppo in trattamento con placebo. Le reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate alla somministrazione sottocutanea di Benlysta e che hanno richiesto interruzione permanente del trattamento sono state segnalate nello 0,2 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e in nessun paziente che riceveva placebo.

Infezioni: l'incidenza complessiva delle infezioni negli studi LES pre-registrativi per via endovenosa e per via sottocutanea è stata del 63 % in entrambi i gruppi che hanno ricevuto Benlysta o placebo. Le infezioni che si sono verificate in almeno il 3 % dei pazienti trattati con Benlysta e almeno l'1 % più di frequente rispetto ai pazienti che ricevevano placebo sono state infezioni virali del tratto respiratorio superiore, bronchiti e infezioni batteriche delle vie urinarie. Infezioni gravi si sono verificate nel 5 % dei pazienti che ricevevano Benlysta o placebo; di queste le infezioni opportunistiche gravi sono state rispettivamente lo 0,4 % e lo 0 %. Infezioni che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificate nello 0,7 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nell'1,5 % dei pazienti che ricevevano placebo. Alcune infezioni sono state severe o fatali.

Per informazioni sulle infezioni osservate nei pazienti pediatrici con LES, vedere il paragrafo Popolazione pediatrica di seguito.

Nello studio sulla nefrite lupica, i pazienti venivano trattati con terapia standard di fondo (vedere paragrafo 5.1) e l'incidenza complessiva delle infezioni era dell'82 % nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al 76 % nei pazienti che ricevevano placebo. Infezioni serie si sono verificate nel 13,8 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nel 17,0 % dei pazienti che ricevevano placebo. Infezioni ad esito fatale si sono verificate nello 0,9 % (2/224) dei pazienti trattati con Benlysta e nello 0,9 % (2/224) dei pazienti che ricevevano placebo.

In uno studio LES post-marketing di sicurezza, randomizzato, in doppio cieco, di 52 settimane (BEL115467) che ha valutato la mortalità e gli eventi avversi specifici negli adulti, si sono verificate infezioni gravi nel 3,7 % dei pazienti che avevano ricevuto Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa) rispetto al 4,1 % dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Tuttavia, infezioni ad esito fatale (ad esempio polmonite e sepsi) si sono verificate nello 0,45 % (9/2002) dei pazienti trattati con Benlysta rispetto allo 0,15 % (3/2001) dei pazienti che hanno ricevuto placebo, mentre l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dello 0,50 % (10/2002) rispetto allo 0,40 % (8/2001), rispettivamente. La maggior parte delle infezioni fatali è stata osservata durante le prime 20 settimane di trattamento con Benlysta.

Disturbi psichiatrici: negli studi clinici LES pre-registrativi con somministrazione endovenosa, sono stati segnalati eventi psichiatrici gravi nell'1,2 % (8/674) dei pazienti che ricevevano Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo e nello 0,4 % (3/675) dei pazienti che ricevevano placebo. È stata riportata depressione grave nello 0,6 % (4/674) dei pazienti che ricevevano Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo e nello 0,3 % (2/675) dei pazienti che ricevevano placebo. Si sono verificati due suicidi in pazienti trattati con Benlysta (incluso un paziente che riceveva Benlysta 1 mg/kg di peso corporeo).

In uno studio LES post-marketing, sono stati segnalati eventi psichiatrici gravi nell'1,0 % (20/2002) dei pazienti che ricevevano Benlysta e nello 0,3 % (6/2001) dei pazienti che ricevevano placebo. È stata riportata depressione grave nello 0,3 % (7/2002) dei pazienti che ricevevano Benlysta e per < 0,1 % (1/2001) dei pazienti che ricevevano placebo. L'incidenza complessiva di ideazione o comportamento suicidari gravi o di autolesionismo senza intento suicidario è stata lo 0,7 % (15/2002) nei pazienti che ricevevano Benlysta e lo 0,2 % (5/2001) nel gruppo placebo. Non è stato segnalato suicidio in nessun gruppo.

Gli studi LES con somministrazione endovenosa sopra citati non hanno escluso i pazienti con storia clinica di disturbi psichiatrici.

Nello studio clinico LES con somministrazione sottocutanea, che ha escluso i pazienti con storia clinica di disturbi psichiatrici, gli eventi psichiatrici gravi sono stati segnalati nello 0,2 % (1/556) dei pazienti che ricevevano Benlysta e in nessun paziente che riceveva placebo. Non ci sono stati eventi gravi correlati alla depressione o suicidi in nessun gruppo.

Leucopenia: l'incidenza della leucopenia segnalata nei pazienti con LES come reazione avversa è stata del 3 % nel gruppo che ha ricevuto Benlysta e del 2 % nel gruppo che ha ricevuto placebo.

Reazioni in sede di iniezione: nello studio LES per via sottocutanea, la frequenza di reazioni in sede di iniezione è stata del 6,1 % (34/556) e del 2,5 % (7/280) per i pazienti che, rispettivamente, hanno ricevuto Benlysta e placebo. Queste reazioni in sede di iniezione (più comunemente dolore, eritema, ematoma, prurito e indurimento) sono state da lievi a moderate. La maggioranza dei casi non ha richiesto interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici si basa su uno studio per via sottocutanea e uno studio per via endovenosa.

In uno studio in aperto di 52 settimane in cui 25 pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni) con LES hanno ricevuto Benlysta per via sottocutanea ad un'esposizione paragonabile a quella degli adulti (200 mg a un intervallo di dosaggio stabilito in base al peso corporeo, in concomitanza ai trattamenti di fondo), il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici trattati con Benlysta per via sottocutanea era coerente con il profilo di sicurezza noto per belimumab.

In uno studio controllato con placebo di 52 settimane in cui 53 pazienti (di età compresa tra 6 e 17 anni) con LES hanno ricevuto Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ai giorni 0, 14, 28 e successivamente ogni 28 giorni, in concomitanza ai trattamenti di fondo), non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza nella popolazione pediatrica di età pari o superiore a 12 anni (n = 43). I dati di sicurezza nei bambini di età inferiore a 12 anni (n = 10) sono limitati.

Infezioni

Gruppo di età compresa tra 5 e 11 anni: sono state riportate infezioni in 8/10 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 3/3 pazienti trattati con placebo, e sono state segnalate infezioni gravi in 1/10 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 2/3 pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Gruppo di età compresa tra 12 e 17 anni: sono state segnalate infezioni in 22/43 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 25/37 pazienti trattati con placebo e sono state segnalate infezioni gravi in 3/43 pazienti trattati con Benlysta per via endovenosa e in 3/37 pazienti trattati con placebo. Nella fase di estensione in aperto si è verificata un'infezione ad esito fatale in un paziente in trattamento con Benlysta per via endovenosa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica relativa al sovradosaggio di Benlysta è limitata. Le reazioni avverse segnalate in associazione a casi di sovradosaggio sono state coerenti con quelle attese per belimumab.

Nell'uomo, sono state somministrate a distanza di 21 giorni due dosi fino a 20 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa con nessun aumento dell'incidenza o della severità degli effetti indesiderati rispetto alle dosi di 1, 4, o 10 mg/kg di peso corporeo.

In caso di sovradosaggio involontario, i pazienti devono essere attentamente osservati e deve essere somministrato un trattamento di supporto, come appropriato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, anticorpi monoclonali, codice ATC: L04AG04

Meccanismo d'azione

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, chiamato anche BAFF e TNFSF13B). Belimumab blocca il legame del BLyS solubile, un fattore di sopravvivenza della cellula B, con i suoi recettori sulle cellule B. Belimumab non lega le cellule B direttamente, ma con il legame BLyS, belimumab inibisce la sopravvivenza delle cellule B, incluse le cellule B autoreattive, e riduce la differenziazione delle cellule B a plasmacellule producenti immunoglobuline.

I livelli di BLyS sono elevati nei pazienti affetti da LES e altre malattie autoimmuni. Vi è una associazione tra i livelli plasmatici di BLyS e l'attività della malattia LES. Il contributo relativo dei livelli di BLyS alla patofisiologia del LES non è del tutto compreso.

Effetti farmacodinamici

Alla Settimana 52, i livelli mediani di IgG erano ridotti del 11 % nei pazienti con LES che ricevevano Benlysta rispetto ad un aumento dello 0,7 % nei pazienti che ricevevano placebo.

Nei pazienti con anticorpi anti-dsDNA al basale, alla Settimana 52 i livelli mediani di anticorpi anti-dsDNA erano ridotti del 56 % nei pazienti che ricevevano Benlysta, rispetto al 41 % nei pazienti che ricevevano placebo. Nei pazienti con anticorpi anti-dsDNA positivi al basale, il 18 % dei pazienti trattati con Benlysta si trasformava, entro la settimana 52, in anti-dsDNA negativi rispetto al 15 % dei pazienti che ricevevano placebo.

Nei pazienti con LES con bassi livelli di complemento, è stata osservata la normalizzazione del C3 e del C4 entro la Settimana 52 rispettivamente nel 42 % e nel 53 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nel 21 % e 20 % dei pazienti che ricevevano placebo.

Alla Settimana 52, Benlysta ha significativamente ridotto sia le cellule B complessive, transizionali, naïve e di tipo LES, sia le plasmacellule. Le riduzioni sia nelle cellule B transizionali e naïve, sia nel sottogruppo di cellule B di tipo LES sono state osservate già dalla Settimana 8. Inizialmente le cellule della memoria sono aumentate, per poi diminuire lentamente verso i livelli basali entro la Settimana 52.

Le cellule B e la risposta delle IgG al trattamento a lungo termine con Benlysta per via endovenosa sono state valutate in uno studio LES non controllato di estensione. Dopo 7 anni e mezzo di trattamento (incluso lo studio originario di 72 settimane), è stata osservata una riduzione sostanziale e prolungata in vari sottogruppi di cellule B, che ha portato ad una riduzione mediana dell'87 % delle cellule B naïve, del 67 % delle cellule B di memoria, del 99 % delle cellule B attivate ed una riduzione mediana del 92 % delle plasmacellule. Dopo circa 7 anni è stata osservata una riduzione mediana del 28 % dei livelli di IgG, con l'1,6 % dei soggetti che presentava una riduzione dei livelli di IgG al di sotto di 400 mg/dL. Nel corso dello studio, l'incidenza riportata degli effetti indesiderati è generalmente rimasta stabile o è diminuita.

Nei pazienti con nefrite lupica attiva, dopo trattamento con Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa) o con placebo, si è verificato un aumento dei livelli sierici di IgG che è stato associato a una diminuzione della proteinuria. Rispetto al placebo, nel gruppo Benlysta sono stati osservati aumenti minori dei livelli sierici di IgG, come previsto dal meccanismo noto di belimumab. Alla settimana 104, l'aumento percentuale mediano delle IgG rispetto al basale è stato del 17 % per Benlysta e del 37 % per il placebo. Le riduzioni degli autoanticorpi, gli aumenti del complemento e le riduzioni delle cellule B circolanti totali e dei sottogruppi di cellule B osservati erano coerenti con gli studi LES.

In uno studio con somministrazione endovenosa in pazienti pediatrici con LES (di età compresa tra 6 e 17 anni) e in uno studio per via sottocutanea in pazienti pediatrici con LES (di età compresa tra 10 e 17 anni), la risposta farmacodinamica è stata coerente con i dati negli adulti (vedere paragrafo 4.2).

Immunogenicità

Nello studio con somministrazione sottocutanea, nel quale sono stati analizzati campioni di siero da oltre 550 pazienti adulti affetti da LES, nel corso o dopo trattamento con belimumab 200 mg per via sottocutanea non sono stati rilevati anticorpi anti-belimumab.

Nello studio sulla nefrite lupica in cui 224 pazienti adulti hanno ricevuto Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa, non sono stati rilevati anticorpi anti belimumab.

In uno studio per via endovenosa nei pazienti pediatrici dai 6 ai 17 anni (n = 53) con LES e in uno studio per via sottocutanea nei pazienti pediatrici dai 10 ai 17 anni (n = 25) con LES, nessuno dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti belimumab (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia clinica e sicurezza

LES

Iniezione sottocutanea

L'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea è stata valutata in uno studio di 52 settimane di fase III (HGS1006-C1115; BEL112341), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 836 pazienti adulti con una diagnosi clinica di LES in base ai criteri di classificazione dell'*American College of Rheumatology* (ACR). I pazienti eleggibili avevano LES come malattia attiva, definita come punteggio SELENA-SLEDAI (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) ≥ 8 e come risultati positivi allo screening del test anticorpo anti-nucleo (ANA o anti-ds-DNA) (titolo ANA $\geq 1:80$ e/o anti-dsDNA positivi [≥ 30 unità/mL]). I pazienti erano in un regime stabile di trattamento del LES (*standard of care*), che consisteva in (da soli o in associazione): corticosteroidi, anti-malarici, FANS o altri immunosoppressivi. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano lupus attivo severo del sistema nervoso centrale (SNC) o nefrite lupica attiva severa.

Questo studio è stato condotto principalmente in USA, Sud America, Europa ed Asia. L'età mediana dei pazienti è stata di 37 anni (intervallo: da 18 a 77 anni), in maggioranza (94 %) donne. I medicinali di base includevano corticosteroidi (86 %; il 60 % equivalente a prednisone $> 7,5$ mg/die), immunosoppressori (46 %), e anti-malarici (69 %). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a belimumab 200 mg o placebo per via sottocutanea una volta a settimana per 52 settimane.

Al basale, il 62,2 % dei pazienti aveva una attività della malattia elevata (punteggio SELENA SLEDAI ≥ 10), l'88 % dei pazienti presentava interessamento d'organo mucocutaneo, il 78 % muscoloscheletrico, l'8 % ematologico, il 12 % renale e l'8 % vascolare.

L'endpoint primario di efficacia è stato un endpoint composito (*SLE Responder Index- SRI*) che ha definito come risposta il soddisfacimento dei seguenti criteri alla Settimana 52 rispetto al basale:

- riduzione ≥ 4 punti nel punteggio SELENA-SLEDAI, e
- nessun nuovo punteggio nel sistema A del *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) o 2 nuovi punteggi BILAG B, e
- nessun peggioramento (aumento $< 0,30$ punti) nel punteggio del *Physician's Global Assessment* (PGA)

Il *SLE Responder Index* misura il miglioramento dell'attività della patologia LES, senza peggioramento in ciascun sistema e organo, o della condizione complessiva del paziente.

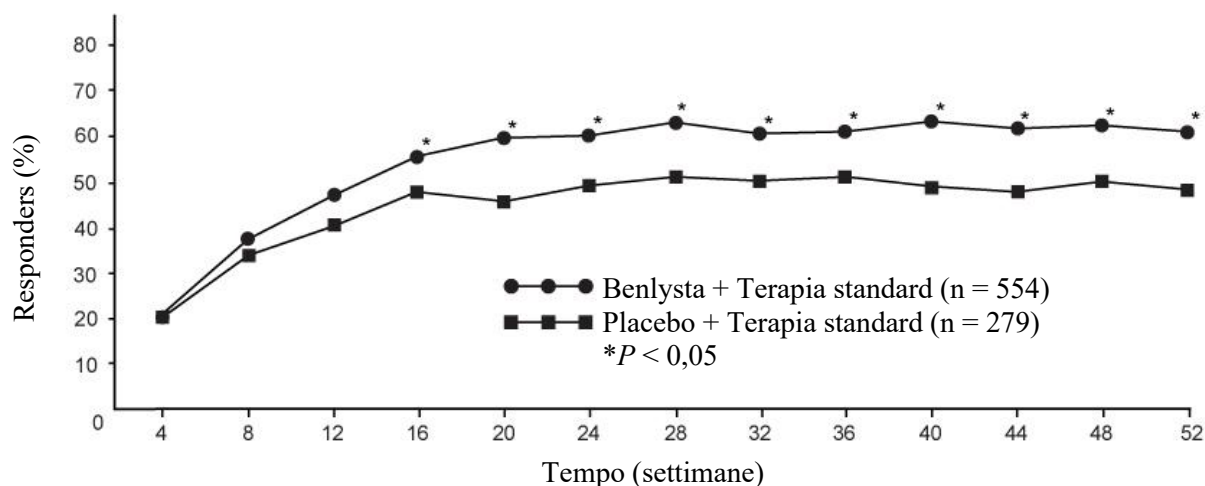
Tabella 1. Percentuale di risposta alla Settimana 52

Risposta ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg settimanalmente (n = 554)
<i>SLE responder index</i>	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Differenza osservata vs placebo		12,98 %
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Componenti del <i>SLE responder index</i>		
Percentuale dei pazienti con riduzione SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento dell'indice BILAG	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento del PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Le analisi hanno escluso ogni soggetto a cui mancava una valutazione al basale per uno qualsiasi dei componenti (1 per il placebo; 2 per Benlysta).

² Tutti i pazienti ricevevano terapia standard.

Le differenze tra i due gruppi di trattamento si sono rese evidenti entro la Settimana 16 e si sono mantenute fino alla Settimana 52 (Figura 1).

Figura 1. Percentuale di *SRI responders* per visita

Le riacutizzazioni (*flares*) nel LES sono state definite in base al *SELENA SLEDAI SLE Flare Index* modificato. Il rischio di prima riacutizzazione era ridotto del 22 % durante le 52 settimane di osservazione nel gruppo che riceveva Benlysta confrontato con il gruppo che riceveva placebo (*hazard ratio* = 0,78; p = 0,0061). La mediana del tempo alla prima riacutizzazione tra pazienti che hanno presentato una riacutizzazione è stata ritardata nei pazienti che ricevevano Benlysta rispetto al placebo (190 giorni vs 141 giorni). Sono state osservate riacutizzazioni severe nel 10,6 % dei pazienti nel gruppo che riceveva Benlysta rispetto al 18,2 % del gruppo che riceveva placebo nel corso delle 52 settimane di osservazione (differenza osservata tra i trattamenti = -7,6%). Il rischio di riacutizzazioni severe era ridotto del 49 % durante le 52 settimane di osservazione nel gruppo che riceveva Benlysta rispetto al gruppo che riceveva placebo (*hazard ratio* = 0,51; p = 0,0004). Il tempo mediano alla prima riacutizzazione severa tra pazienti aventi una

riacutizzazione severa è stato ritardato nei pazienti che ricevevano Benlysta rispetto a placebo (171 giorni vs 118 giorni).

La percentuale dei pazienti che ricevevano > 7,5 mg/die di prednisone (o equivalente) al basale, nei quali la dose media di corticosteroidi è stata ridotta di almeno il 25 % rispetto al basale ad una dose equivalente di prednisone ≤ 7,5 mg/die durante la Settimana 40 fino alla 52, è stata del 18,2 % nel gruppo che riceveva Benlysta e del 11,9 % nel gruppo che riceveva placebo (p = 0,0732).

Benlysta ha dimostrato un miglioramento dell'affaticamento rispetto al placebo, misurato con la scala *FACIT-Fatigue*. La variazione media aggiustata del punteggio alla Settimana 52 dal basale è stata significativamente più elevata con Benlysta rispetto al placebo (4,4 vs 2,7; p = 0,0130).

L'analisi per sottogruppi dell'endpoint primario ha dimostrato che il maggiore beneficio è stato osservato nei pazienti con più elevata attività della malattia al basale, inclusi i pazienti con un punteggio SELENA SLEDAI ≥ 10, nei pazienti che richiedevano steroidi per controllare la loro malattia e nei pazienti con bassi livelli di complemento.

Un ulteriore gruppo sierologicamente attivo precedentemente identificato di pazienti, con basso complemento e anti-dsDNA positivi al basale, ha dimostrato una risposta relativa maggiore, vedere Tabella 2 per i risultati di questo esempio di gruppo ad alta attività di malattia.

Tabella 2. Pazienti con basso complemento e anti-dsDNA positivi al basale

Sottogruppo	Anti-dsDNA positivi E basso complemento	
	Placebo	Benlysta 200 mg settimanalmente
Percentuale di risposta SRI alla Settimana 52 ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		17,41
Riacutizzazioni severe nelle 52 settimane	(n = 108)	(n = 248)
Pazienti che hanno presentato riacutizzazione severa (%)	31,5	14,1
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		17,4
Tempo per una riacutizzazione severa [<i>Hazard ratio</i> (CI al 95 %)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Riduzione del prednisone ≥ 25 % rispetto al basale a ≤ 7,5 mg/die nelle settimane dalla 24 fino alla 52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p=0,0844)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		9,3
Miglioramento del punteggio <i>FACIT-fatigue</i> dal basale alla Settimana 52 (media)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Differenza osservata trattamento vs placebo (differenza mediana)		2,1

¹ L'analisi della percentuale di risposta SRI alla Settimana 52 ha escluso ogni soggetto a cui mancava una valutazione al basale (2 per Benlysta).

² Tra i pazienti con dose di prednisone al basale > 7,5 mg/die.

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta in associazione con un singolo ciclo di rituximab sono state studiate in uno studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 104 settimane che includeva 292 pazienti (BLISS-BELIEVE). L'*endpoint* primario è stato la percentuale di soggetti con uno stato di controllo della malattia, definito come un punteggio SLEDAI-2K ≤ 2 , raggiunto senza immunosoppressori e con corticosteroidi a una dose equivalente di prednisone ≤ 5 mg/die alla settimana 52. Questo risultato è stato raggiunto nel 19,4 % (n = 28/144) dei pazienti trattati con Benlysta in associazione con rituximab e nel 16,7 % (n = 12/72) dei pazienti trattati con Benlysta in associazione con placebo (*odds ratio* 1,27; CI al 95 %: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Nei pazienti trattati con Benlysta in associazione con rituximab è stata osservata una maggiore frequenza di eventi avversi (91,7 % vs. 87,5 %), di eventi avversi gravi (22,2 % vs. 13,9 %) e di infezioni gravi (9,0 % vs. 2,8 %) rispetto a Benlysta in associazione con placebo.

Nefrite lupica

Iniezione sottocutanea

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta 200 mg somministrato per via sottocutanea a pazienti con nefrite lupica attiva si basa sui dati provenienti dalla somministrazione di Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa e mediante l'uso del modelling e delle simulazioni di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

Nello studio LES sottocutaneo, descritto sopra, sono stati esclusi i pazienti che avevano nefrite lupica attiva severa; tuttavia, il 12 % dei pazienti aveva un coinvolgimento a livello renale al basale (basato sulla valutazione SELENA SLEDAI). Il seguente studio è stato condotto nella nefrite lupica attiva.

Infusione endovenosa

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo somministrato per via endovenosa nell'arco di un'ora nei Giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni, sono state valutate in uno studio di Fase III (BEL114054), della durata di 104 settimane, randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, in 448 pazienti con nefrite lupica attiva. I pazienti avevano una diagnosi clinica di LES secondo i criteri di classificazione ACR, nefrite lupica di classe III, IV e/o V confermata da biopsia e avevano una malattia renale attiva allo screening che richiedeva una terapia standard. La terapia standard comprendeva corticosteroidi, da 0 a 3 somministrazioni endovenose di metilprednisolone (da 500 a 1000 mg per somministrazione), seguite da prednisone orale da 0,5 a 1 mg/kg/die con una dose giornaliera totale ≤ 60 mg/die e ridotta a ≤ 10 mg/die entro la settimana 24, con:

- micofenolato mofetile da 1 a 3 g/die per via orale o micofenolato sodico da 720 a 2160 mg/die per via orale per l'induzione e il mantenimento, oppure
- ciclofosfamide 500 mg per via endovenosa ogni 2 settimane per 6 infusioni per l'induzione seguita da azatioprina per via orale ad una dose stabilita di 2 mg/kg/die per il mantenimento.

Questo studio è stato condotto in Asia, Nord America, Sud America ed Europa. L'età mediana dei pazienti era di 31 anni (range: da 18 a 77 anni); la maggior parte (88 %) erano femmine.

L'*endpoint* primario di efficacia era la *Primary Efficacy Renal Response* (PERR) alla settimana 104, definita come una risposta alla settimana 100 confermata da una misurazione ripetuta alla settimana 104 dei seguenti parametri: rapporto proteine:creatinina urinarie (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² o nessuna diminuzione dell'eGFR $> 20\%$ dal valore *pre-flare*. I principali *endpoint* secondari includevano:

- *Complete Renal Response* (CRR) definita come una risposta alla Settimana 100 confermata da una misurazione ripetuta alla Settimana 104 dei seguenti parametri: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ed eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m² o nessuna diminuzione dell'eGFR $> 10\%$ dal valore *pre-flare*.
- PERR alla Settimana 52.
- Tempo all'evento renale o morte (evento renale definito come primo evento di malattia renale allo stadio finale, aumento del doppio della creatinina sierica, peggioramento renale [definito come aumento della proteinuria e/o compromissione della funzione renale], o il trattamento con una terapia non consentita legata alla malattia renale).

Secondo gli *endpoint* PERR e CRR, per essere considerato un *responder*, il trattamento con steroidi doveva essere ridotto a ≤ 10 mg/die dalla Settimana 24. Secondo questi *endpoint*, venivano considerati non *responder* i

pazienti che interrompevano il trattamento precocemente, che venivano trattati con medicinali non consentiti o che si ritiravano dallo studio in anticipo.

La percentuale dei pazienti che raggiungeva la PERR alla Settimana 104 era significativamente più alta nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo. Anche i principali *endpoint* secondari mostravano un miglioramento significativo con Benlysta rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati di efficacia nei pazienti adulti con nefrite lupica

Endpoint di efficacia	Placebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Differenza osservata vs. placebo	Odds/Hazard ratio vs. placebo (CI al 95 %)	P-value
PERR alla Settimana 104¹ <i>Responders</i>	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Fattori della PERR					
Rapporto proteine:creatinina urinarie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ² o nessuna diminuzione di eGFR dal valore <i>pre-flare</i> > 20 %	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Non fallimento del trattamento ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR alla Settimana 104¹ <i>Responders</i>	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Fattori della CRR					
Rapporto proteine:creatinina urinarie < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05, 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ² o nessuna diminuzione di eGFR dal valore <i>pre-flare</i> >10 %	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Non fallimento del trattamento ³	74,4%	83,0%	8,5%	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR alla Settimana 52¹ <i>Responders</i>	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tempo all'evento renale o morte¹ Percentuale di pazienti con evento ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tempo all'evento [<i>Hazard ratio</i> (CI al 95 %)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

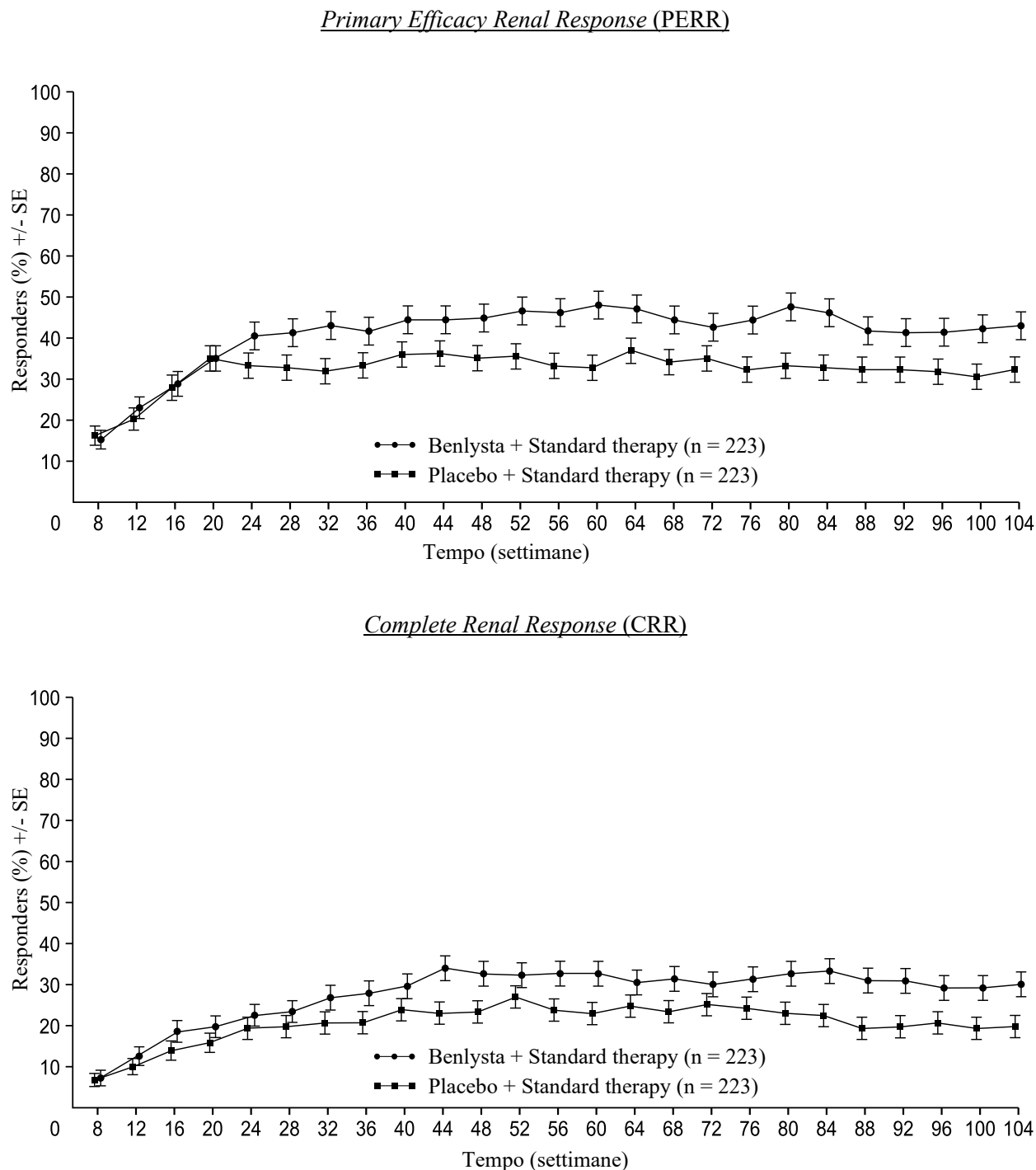
¹ PERR alla Settimana 104 è stata l'analisi di efficacia primaria; CRR alla Settimana 104, PERR alla Settimana 52 e il tempo all'evento renale o morte sono stati inclusi nella gerarchia dei test pre-specificata.

² Se si escludono i decessi dall'analisi (1 per Benlysta; 2 per il placebo), la percentuale dei pazienti con un evento renale è stata del 15,2 % per Benlysta rispetto al 27,4 % per il placebo (HR = 0,51; CI al 95 %: 0,34,0,78).

³ Fallimento del trattamento: pazienti che hanno assunto medicinali non consentiti dal protocollo.

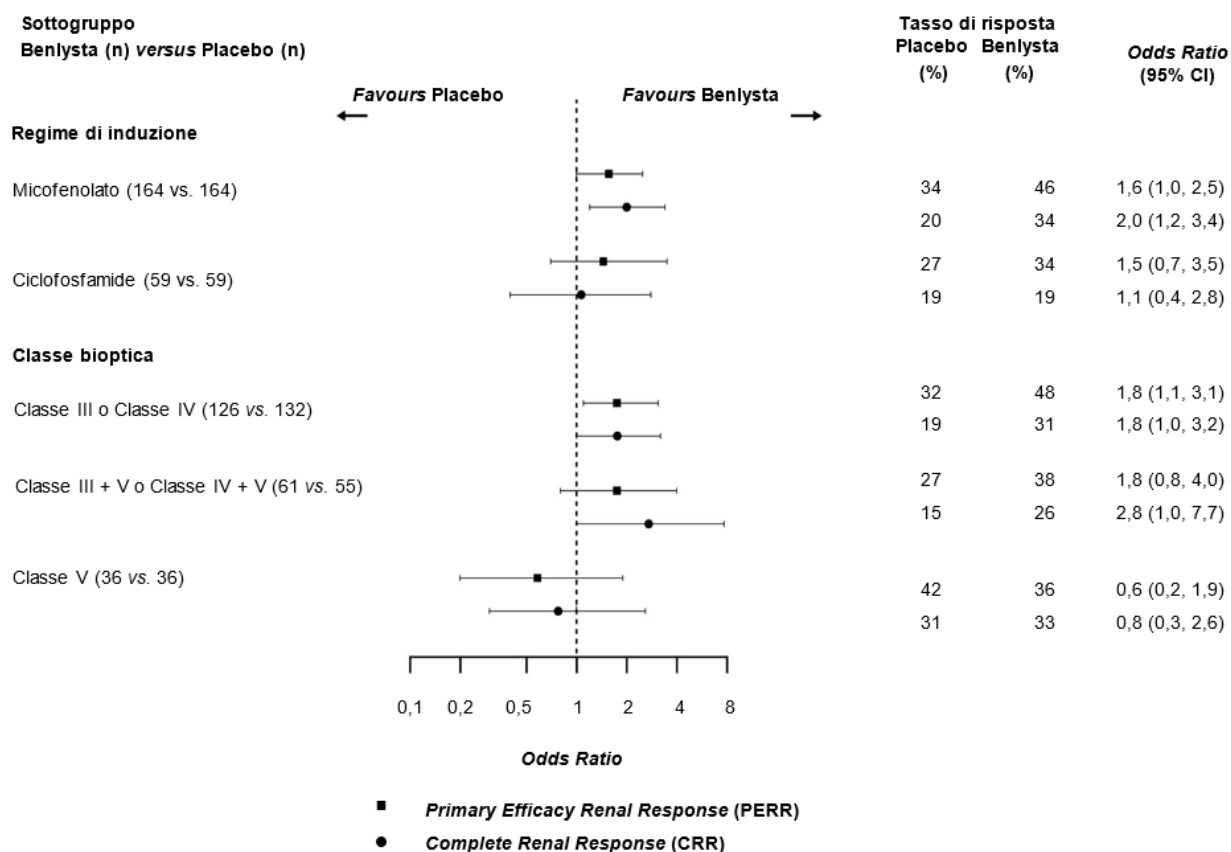
Una percentuale numericamente superiore di pazienti trattati con Benlysta ha raggiunto la PERR a partire dalla settimana 24 rispetto al placebo, e questa differenza di trattamento si è mantenuta fino alla Settimana 104. A partire dalla Settimana 12, una percentuale numericamente superiore di pazienti trattati con Benlysta ha raggiunto la CRR rispetto al placebo e la differenza numerica si è mantenuta fino alla Settimana 104 (Figura 2).

Figura 2. Tassi di risposta negli adulti con nefrite lupica per visita



Nelle analisi descrittive dei sottogruppi, gli *endpoint* di efficacia chiave (PERR e CRR) sono stati esaminati in base al regime di induzione (micafenolato o ciclofosfamide) e alla classe biotica (Classe III o IV, Classe III + V o Classe IV + V, o Classe V) (Figura 3).

Figura 3. Odds Ratio di PERR e CRR alla Settimana 104 nei sottogruppi



Età ed etnia

Età

Non sono state osservate differenze nell'efficacia o nella sicurezza nei pazienti con LES di età ≥ 65 anni che hanno ricevuto Benlysta per via endovenosa o sottocutanea rispetto alla popolazione complessiva negli studi controllati con placebo; tuttavia, il numero di pazienti di età ≥ 65 anni (62 pazienti per l'efficacia e 219 per la sicurezza) non è sufficiente per determinare se essi rispondano in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani.

Pazienti neri

Il numero dei pazienti neri, arruolati negli studi controllati con placebo con Benlysta per somministrazione sottocutanea è troppo limitato per consentire di trarre conclusioni significative relativamente agli effetti della razza sui risultati clinici.

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via endovenosa sono state studiate nei pazienti neri. I dati attualmente disponibili sono descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Benlysta 120 mg e 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Popolazione pediatrica

LES

Iniezione sottocutanea

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita non è stato valutato nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). Per Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita, la sicurezza e l'efficacia di Benlysta somministrato per via sottocutanea a pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e < 18 anni con LES attivo è supportata da un modello di farmacocinetica di popolazione e da una simulazione che integra i dati di uno studio farmacocinetico in aperto su 25 pazienti pediatrici con LES attivo a cui è stato somministrato Benlysta per via sottocutanea (200908) e di uno studio su pazienti pediatrici con LES attivo a cui è stato somministrato Benlysta per via endovenosa (PLUTO) descritto di seguito (vedere paragrafo 5.2).

Infusione endovenosa

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane (PLUTO) su 93 pazienti pediatrici con diagnosi clinica di LES secondo i criteri di classificazione ACR. I pazienti avevano un LES attivo, definito da un punteggio SELENA-SLEDAI ≥ 6 e positività allo screening per gli autoanticorpi, come descritto negli studi negli adulti. I pazienti erano in un regime stabile di trattamento del LES (*standard of care*) e avevano criteri di inclusione simili rispetto agli studi negli adulti. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano nefrite lupica attiva severa, lupus attivo severo del SNC, immunodeficienza primaria, deficit di IgA o infezioni acute o croniche che richiedevano trattamento. Questo studio è stato condotto negli Stati Uniti, in Sud America, Europa e Asia. L'età mediana dei pazienti era di 15 anni (intervallo da 6 a 17 anni). Nel gruppo di età compresa tra 5 e 11 anni (n = 13) il punteggio SELENA-SLEDAI variava da 4 a 13, mentre nel gruppo di età compresa tra 12 e 17 anni (n = 79) il punteggio SELENA-SLEDAI variava da 4 a 20. La maggior parte dei pazienti (94,6%) era di sesso femminile. Lo studio non è stato disegnato con la potenza necessaria per effettuare delle analisi statistiche e tutti i dati presentati sono solo descrittivi.

L'*endpoint* primario di efficacia è stato lo *SLE Responder Index* (SRI) alla settimana 52, come descritto negli studi con somministrazione endovenosa negli adulti. La percentuale di pazienti pediatrici che hanno ottenuto una risposta SRI è stata maggiore nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo. Le risposte per i singoli componenti dell'*endpoint* sono state coerenti con quella dell'SRI (Tabella 4).

Tabella 4. Tasso di risposta pediatrica alla Settimana 52

Risposta¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
<i>SLE Responder Index (%)</i>	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
<i>Odds ratio (CI al 95 %) vs. placebo</i>		1,49 (0,64, 3,46)
Componenti del <i>SLE Responder Index</i>		
Percentuale di pazienti con riduzione SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
<i>Odds ratio (CI al 95 %) vs. placebo</i>		1,62 (0,69, 3,78)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento dell'indice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
<i>Odds ratio (CI al 95 %) vs. placebo</i>		1,96 (0,77, 4,97)
Percentuale di pazienti con nessun peggioramento PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
<i>Odds ratio (CI al 95 %) vs. placebo</i>		1,70 (0,66, 4,39)

¹ L'analisi ha escluso ogni soggetto a cui mancava la valutazione al basale per uno qualsiasi dei componenti (1 per placebo).

Tra i pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione severa, il giorno mediano dello studio della prima riacutizzazione severa è stato il giorno 150 nel gruppo Benlysta e il giorno 113 nel gruppo placebo. Riacutizzazioni severe sono state osservate nel 17,0% del gruppo Benlysta rispetto al 35,0% del gruppo placebo nel corso delle 52 settimane di osservazione (differenza di trattamento osservata = 18,0%; *hazard ratio* = 0,36, IC 95%: 0,15, 0,86). Questo era coerente con i risultati degli studi clinici per via endovenosa negli adulti.

Impiegando i criteri di valutazione della risposta del LES giovanile del *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology* (PRINTO/ACR), una percentuale maggiore di pazienti pediatrici trattati con Benlysta ha mostrato un miglioramento in confronto al gruppo placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Tasso di risposta PRINTO/ACR alla Settimana 52

	Percentuale di pazienti con almeno il 50 % di miglioramento in 2 qualsiasi dei 5 componenti ¹ e non più di uno dei rimanenti con peggioramento superiore al 30 %		Percentuale di pazienti con almeno il 30 % di miglioramento in 3 dei 5 componenti ¹ e non più di uno dei rimanenti con peggioramento superiore al 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Risposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Differenza osservata vs. Placebo		25,38		25,33
Odds ratio (CI al 95 %) vs. Placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹ I cinque componenti PRINTO/ACR erano cambiamenti percentuali alla Settimana 52 in: *Parent's Global Assessment (Parent GA)*, PGA, punteggio SELENA SLEDAI, proteinuria nelle 24 ore e punteggio del dominio di funzionamento fisico del *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC)*

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici per la somministrazione sottocutanea citati di seguito sono basati sulle stime di parametri della popolazione da 661 pazienti, inclusi 554 pazienti LES e 107 volontari sani, che ricevevano Benlysta per via sottocutanea.

Assorbimento

Benlysta in siringa preriempita è somministrato per iniezione sottocutanea.

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità di belimumab è stata approssimativamente del 74 %. L'esposizione allo stato stazionario è stata raggiunta dopo circa 11 settimane di somministrazione sottocutanea. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di belimumab allo stato stazionario è stata di 108 µg/mL.

Distribuzione

Belimumab si è distribuito nei tessuti con un volume complessivo di distribuzione allo stato stazionario di circa 5 litri.

Biotrasformazione

Belimumab è una proteina per la quale la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi per mezzo di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti. Non sono stati condotti studi classici di biotrasformazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione sottocutanea, belimumab presenta un'emivita terminale di 18,3 giorni. La *clearance* sistemica è stata di 204 mL/die.

Studio nefrite lupica

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione in 224 pazienti adulti con nefrite lupica che hanno ricevuto Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa (Giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni fino a 104 settimane). Nei pazienti con nefrite lupica, a causa degli effetti della malattia renale, la *clearance* di belimumab era inizialmente più alta di quella osservata negli studi sul LES; tuttavia, dopo 24 settimane di trattamento e per tutto il periodo rimanente dello studio, la *clearance* e l'esposizione di belimumab erano simili a quelle osservate nei pazienti adulti con LES trattati con belimumab 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa.

Sulla base di modelling e simulazione di farmacocinetica di popolazione, si stima che le concentrazioni medie allo *steady-state* della somministrazione sottocutanea di belimumab 200 mg una volta alla settimana negli adulti con nefrite lupica siano simili a quelle osservate negli adulti con nefrite lupica trattati con belimumab 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane.

Popolazioni speciali di pazienti

Popolazione pediatrica: Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita non è stato valutato nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). Per Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita i parametri farmacocinetici di belimumab somministrato per via sottocutanea si basano su un'analisi farmacocinetica di popolazione di 25 pazienti da uno studio farmacocinetico di Fase II su pazienti pediatrici con LES trattati con belimumab per via sottocutanea e da uno studio di Fase II su pazienti pediatrici con LES trattati con belimumab per via endovenosa. In seguito alla somministrazione sottocutanea di 200 mg di belimumab in pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e meno di 18 anni [con cadenza settimanale (pazienti di peso ≥ 50 kg), ogni 10 giorni (pazienti di peso compreso tra 30 e < 50 kg) o ogni 2 settimane (pazienti di peso compreso tra 15 e < 30 kg)], la concentrazione media di belimumab allo stato stazionario è stimata essere simile a quella dei soggetti adulti con LES dopo somministrazione sottocutanea di 200 mg di belimumab con cadenza settimanale, e simile a quella dei soggetti pediatrici con LES dopo somministrazione endovenosa di belimumab 10 mg/kg di peso corporeo nei giorni 0, 14 e 28, e successivamente a intervalli di 4 settimane. I valori della media geometrica di C_{max} , C_{avg} , C_{min} e AUC allo stato stazionario simulati (calcolati sull'intervallo di dosaggio) sono stimati essere 124 $\mu\text{g/mL}$, 119 $\mu\text{g/mL}$, 111 $\mu\text{g/mL}$ e 834 $\text{die} \cdot \mu\text{g/mL}$ per i pazienti pediatrici di peso ≥ 50 kg trattati con belimumab una volta alla settimana, 114 $\mu\text{g/mL}$, 105 $\mu\text{g/mL}$, 91 $\mu\text{g/mL}$ e 1051 $\text{die} \cdot \mu\text{g/mL}$ per i pazienti pediatrici di peso compreso tra 30 e < 50 kg trattati con belimumab ogni 10 giorni e 119 $\mu\text{g/mL}$, 103 $\mu\text{g/mL}$, 79 $\mu\text{g/mL}$ e 1438 $\text{die} \cdot \mu\text{g/mL}$ per i pazienti pediatrici di peso compreso tra 15 e < 30 kg trattati con belimumab ogni 2 settimane.

Anziani: Benlysta è stato studiato in un numero limitato di pazienti anziani. L'età non ha influenzato l'esposizione a belimumab nell'analisi della farmacocinetica di popolazione per la via sottocutanea. Tuttavia, considerato il piccolo numero di soggetti di età ≥ 65 anni, un effetto dell'età non può essere escluso in modo definitivo.

Compromissione renale: non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di belimumab. Durante lo sviluppo clinico, Benlysta è stato studiato in un numero limitato di pazienti affetti da LES con compromissione renale lieve (*clearance* della creatinina [CrCl] ≥ 60 e < 90 mL/min), moderata ($\text{CrCl} \geq 30$ e < 60 mL/min), o severa ($\text{CrCl} \geq 15$ e < 30 mL/min): 121 pazienti con compromissione renale lieve e 30 pazienti con compromissione renale moderata hanno ricevuto Benlysta per via sottocutanea, 770 pazienti con compromissione moderata lieve, 261 pazienti con compromissione renale moderata e 14 pazienti con compromissione renale severa hanno ricevuto Benlysta per via endovenosa.

In seguito alla compromissione renale non è stata osservata una riduzione clinicamente significativa della *clearance* sistemica. Pertanto, non si raccomandano aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica: non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di belimumab. Le molecole IgG1 come belimumab sono catabolizzate per mezzo di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, che non sono limitati al tessuto epatico ed è improbabile che modifiche della funzione epatica abbiano qualsiasi effetto sulla eliminazione di belimumab.

Peso corporeo/Indice di Massa Corporea (IMC)

Gli effetti del peso corporeo e dell'IMC sull'esposizione a belimumab dopo somministrazione sottocutanea non sono stati considerati clinicamente significativi. Non vi è stato un impatto significativo sull'efficacia e sulla sicurezza sulla base del peso. Pertanto, non si raccomandano aggiustamenti della dose negli adulti.

Gli effetti del peso corporeo sull'esposizione a belimumab dopo somministrazione sottocutanea nei pazienti pediatrici sono stati determinati utilizzando un modello farmacocinetico di popolazione. I pazienti pediatrici con peso corporeo più basso hanno una clearance e un volume di distribuzione di belimumab inferiori, con conseguente aumento dell'esposizione. Per garantire che l'esposizione a belimumab rimanga entro limiti accettabili e sia consistente nell'intervallo di peso pediatrico, ai pazienti con peso corporeo più basso viene somministrato belimumab con minore frequenza (vedere paragrafo 4.2).

Transizione dalla somministrazione endovenosa alla somministrazione sottocutanea

LES

I pazienti con LES che passano da un regime di 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane a un regime di 200 mg per via sottocutanea adottando un intervallo di transizione da 1 a 4 settimane hanno avuto alla prima dose sottocutanea delle concentrazioni plasmatiche pre-somministrazione vicine alla concentrazione allo stato stazionario finale per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2). In base a simulazioni con parametri farmacocinetici di popolazione, le concentrazioni medie di belimumab allo stato stazionario per le somministrazioni di 200 mg per via sottocutanea ogni settimana (nei pazienti adulti e in quelli pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso ≥ 50 kg) ogni 10 giorni (nei pazienti pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso da 30 a < 50 kg) o ogni 2 settimane (nei pazienti pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso da 15 a < 30 kg) erano simili a quelle di 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane.

Nefrite lupica

Da una a due settimane dopo aver completato le prime 2 dosi per via endovenosa, si prevede che i pazienti con nefrite lupica che passano da 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa a 200 mg per via sottocutanea ogni settimana, abbiano concentrazioni medie sieriche di belimumab simili a quelle dei pazienti a cui vengono somministrati 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane, sulla base di simulazioni di farmacocinetica di popolazione (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità sulla riproduzione.

La somministrazione per via endovenosa e sottocutanea a scimmie ha causato l'attesa riduzione del numero delle cellule B periferiche e del tessuto linfatico senza alcun rilievo tossicologico associato.

Sono stati condotti studi sulla riproduzione in scimmie cynomolgus gravide che ricevevano 150 mg/kg di peso corporeo di belimumab per infusione endovenosa (circa 9 volte l'esposizione clinica massima attesa nell'uomo) ogni 2 settimane e fino a 21 settimane, e il trattamento con belimumab non è stato associato con effetti dannosi diretti o indiretti relativi a tossicità materna, tossicità sullo sviluppo o teratogenesi.

Gli effetti correlati al trattamento sono stati limitati alla attesa riduzione reversibile delle cellule B sia nelle madri che nella prole ed alla riduzione delle IgM nei piccoli di scimmia. Il numero delle cellule B si è ripristinato dopo la cessazione del trattamento con belimumab entro 1 anno circa dopo il parto nelle scimmie adulte ed entro 3 mesi di vita nei piccoli di scimmia; i livelli di IgM nei piccoli esposti a belimumab *in utero* sono stati ripristinati entro i 6 mesi di età.

Gli effetti sulla fertilità nel maschio e nella femmina di scimmia sono stati valutati in studi a 6 mesi di tossicologia a dosi ripetute di belimumab a dosi fino a 50 mg/kg di peso corporeo compresi. Non sono state osservate modifiche correlate al trattamento negli organi riproduttivi di animali, maschi e femmine sessualmente maturi. Una valutazione informale del ciclo mestruale nelle femmine non ha dimostrato modifiche correlate a belimumab.

Poiché belimumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi di genotossicità. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenesi e di fertilità (nel maschio o nella femmina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina cloridrato
Istidina
Istidina monocloridrato
Polisorbato 80(E 433)
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola siringa preriempita di Benlysta può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25°C per un periodo fino a 12 ore. La siringa preriempita deve essere protetta dalla luce ed eliminata se non utilizzata entro un periodo di 12 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 mL di soluzione in siringa di vetro di tipo 1 con ago fisso (acciaio inossidabile) e cappuccio.

Disponibile in confezioni da 1 siringa preriempita e da 4 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la somministrazione sottocutanea di Benlysta in siringa preriempita sono fornite alla fine del foglio illustrativo (vedere le Istruzioni passo per passo).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/006 1 siringa preriempita
EU/1/11/700/007 4 siringhe preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2011
Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 120 mg di belimumab. Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 80 mg di belimumab per mL.

Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 400 mg di belimumab. Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 80 mg di belimumab per mL.

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ , umano, prodotto in una linea cellulare di mammifero (NS0) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 0,6 mg di polisorbato 80.

Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 2,0 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Benlysta è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti di età pari o superiore ai 5 anni con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard (vedere paragrafo 5.1).

Benlysta è indicato in combinazione con terapie immunosoppressive di fondo per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica attiva (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Benlysta deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nella diagnosi e nel trattamento del LES. Le infusioni di Benlysta devono essere somministrate da un operatore sanitario qualificato addestrato alla somministrazione della terapia infusioneale.

La somministrazione di Benlysta può causare reazioni di ipersensibilità e reazioni da infusione severe o pericolose per la vita. È stata riportata la comparsa di sintomi di ipersensibilità acuta nei pazienti varie ore dopo la somministrazione per infusione. È stata anche osservata la ricomparsa di reazioni clinicamente significative dopo l'inizio del trattamento appropriato dei sintomi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, Benlysta deve essere somministrato in un ambiente dove siano immediatamente disponibili risorse per il trattamento di tali reazioni. Si raccomanda che i pazienti rimangano sotto controllo clinico per un periodo prolungato di tempo (per varie ore), a seguito almeno delle 2 prime infusioni, tenendo conto della possibilità di una reazione ad inizio ritardato.

I pazienti trattati con Benlysta devono essere informati del potenziale rischio di ipersensibilità severa o pericolosa per la vita e del potenziale ritardo nell'inizio delle reazioni o della ricomparsa dei sintomi. Il foglio illustrativo deve essere fornito al paziente ogni volta che viene somministrato Benlysta (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Prima dell'infusione di Benlysta, può essere somministrato un pre-trattamento che include un antistaminico, con o senza un antipiretico (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con LES o con nefrite lupica attiva, la dose di Benlysta raccomandata è di 10 mg/kg di peso corporeo ai Giorni 0, 14 e 28, ed in seguito ad intervalli di 4 settimane. Le condizioni del paziente devono essere valutate in modo continuo.

Nei pazienti con LES si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con Benlysta in caso di assenza di miglioramento nel controllo della malattia dopo 6 mesi di trattamento.

Nei pazienti con nefrite lupica attiva, Benlysta deve essere usato in associazione con corticosteroidi e micofenolato o ciclofosfamide per l'induzione, o micofenolato o azatioprina per il mantenimento.

Transizione della somministrazione da endovenosa a sottocutanea

LES

Se un paziente con LES passa dalla somministrazione endovenosa di Benlysta alla somministrazione sottocutanea, la prima iniezione sottocutanea deve essere somministrata 1 o 4 settimane dopo l'ultima dose endovenosa (vedere paragrafo 5.2).

Nefrite lupica

Se un paziente con nefrite lupica passa dalla somministrazione endovenosa di Benlysta alla somministrazione sottocutanea, si raccomanda che la prima dose da 200 mg per iniezione sottocutanea venga somministrata da 1 a 2 settimane dopo l'ultima dose endovenosa. Questo passaggio può avvenire in qualsiasi momento dopo che il paziente ha completato le prime 2 dosi endovenose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani

I dati relativi ai pazienti con età ≥ 65 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Benlysta deve essere impiegato con attenzione nei pazienti anziani. Non è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Belimumab è stato studiato in un numero limitato di pazienti affetti da LES con compromissione renale. Sulla base delle informazioni disponibili, non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Tuttavia, a causa della mancanza di dati, si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici con Benlysta in pazienti con compromissione epatica. È improbabile che i pazienti con compromissione epatica richiedano un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

LES

La dose di Benlysta raccomandata per i bambini di età pari o superiore ai 5 anni è di 10 mg/kg di peso corporeo ai giorni 0, 14 e 28 e in seguito ad intervalli di 4 settimane.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione per via endovenosa di Benlysta nei bambini di età inferiore ai 5 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Nefrite lupica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione per via endovenosa di Benlysta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Benlysta è somministrato per infusione endovenosa, e deve essere ricostituito e diluito prima della somministrazione. Per le istruzioni su ricostituzione, diluizione e conservazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Benlysta deve essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 1 ora.

Benlysta non deve essere somministrato come bolo endovenoso.

La velocità di infusione può essere rallentata o interrotta se il paziente sviluppa una reazione da infusione. L'infusione deve essere interrotta immediatamente se il paziente manifesta una reazione avversa potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Benlysta non è stato studiato nei seguenti gruppi di pazienti adulti e pediatrici, nei quali non è raccomandato:

- lupus attivo severo a carico del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 5.1)
- HIV
- anamnesi positiva, o malattia in corso, per epatite B o C
- ipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dL) o deficit di IgA (IgA < 10 mg/dL)
- anamnesi positiva per trapianto di organo maggiore o trapianto di cellule staminali ematopoietiche / trapianto di midollo o trapianto renale.

Uso concomitante di terapia che ha come target le cellule B

I dati disponibili non supportano la co-somministrazione di rituximab con Benlysta nei pazienti con LES (vedere paragrafo 5.1). È necessario porre attenzione se Benlysta è co-somministrato con un'altra terapia che abbia come target le cellule B.

Reazioni da infusione e ipersensibilità

La somministrazione di Benlysta può causare reazioni di ipersensibilità e reazioni da infusione che possono essere severe e fatali. Nel caso di una reazione severa, la somministrazione di Benlysta deve essere interrotta e deve essere somministrata una terapia medica appropriata (vedere paragrafo 4.2). Il rischio di reazioni di ipersensibilità è maggiore con le prime due infusioni; tuttavia, tale rischio deve essere considerato per ogni somministrazione per infusione. I pazienti con anamnesi positiva per allergie multiple a farmaci o ipersensibilità significativa possono essere soggetti ad un aumento del rischio.

Prima dell'infusione di Benlysta, può essere somministrato un pre-trattamento che include un antistaminico, con o senza un antipiretico. Non vi è sufficiente evidenza per determinare se la pre-medicazione riduce la frequenza o la severità delle reazioni da infusione.

Negli studi clinici reazioni gravi da infusione e di ipersensibilità hanno interessato lo 0,9 % circa dei pazienti adulti, ed hanno incluso reazioni anafilattiche, bradicardia, ipotensione, angioedema e dispnea. Le reazioni da infusione si sono presentate più frequentemente durante le prime due infusioni e tendevano a ridursi con le infusioni successive (vedere paragrafo 4.8). È stata riportata la comparsa di sintomi di ipersensibilità acuta nei pazienti varie ore dopo la somministrazione per infusione. È stata anche osservata la ricomparsa di reazioni clinicamente significative dopo l'inizio del trattamento appropriato dei sintomi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Pertanto, Benlysta deve essere somministrato in un ambiente dove siano immediatamente disponibili risorse per il trattamento di tali reazioni. Si raccomanda che i pazienti rimangano sotto controllo clinico per un periodo prolungato di tempo (per varie ore), a seguito almeno delle 2 prime infusioni, tenendo conto della possibilità di una reazione ad inizio ritardato. I pazienti devono essere informati che le reazioni di ipersensibilità sono possibili il giorno dell'infusione, o vari giorni dopo, e devono essere informati dei potenziali segni e sintomi e della possibilità della loro ricomparsa. I pazienti devono essere istruiti di rivolgersi immediatamente al medico se presentano uno qualsiasi di questi sintomi. Il foglio illustrativo deve essere fornito al paziente ogni volta che viene somministrato Benlysta (vedere paragrafo 4.2).

Sono state anche osservate reazioni di ipersensibilità non acuta, di tipo ritardato, che hanno incluso sintomi quali eruzione cutanea, nausea, affaticamento, mialgia, cefalea e edema facciale.

Infezioni

Il meccanismo d'azione di belimumab potrebbe aumentare il rischio di sviluppare infezioni negli adulti e nei bambini con lupus, incluse le infezioni opportunistiche e i bambini più piccoli possono essere a maggior rischio. Negli studi clinici controllati, l'incidenza di infezioni gravi è stata simile nei gruppi di Benlysta e placebo; tuttavia, le infezioni ad esito fatale (ad esempio polmonite e sepsi) si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). Deve essere presa in considerazione la vaccinazione contro lo pneumococco prima di iniziare il trattamento con Benlysta. Benlysta non deve essere iniziato nei pazienti con infezioni gravi attive (comprese le infezioni croniche gravi). I medici devono esercitare cautela e valutare attentamente se i benefici attesi superino i rischi quando prendono in considerazione l'uso di Benlysta nei pazienti con anamnesi positiva per infezioni ricorrenti. I medici devono avvisare i pazienti di contattare il proprio medico in caso sviluppino sintomi di un'infezione. I pazienti che sviluppano un'infezione mentre sono in trattamento con Benlysta devono essere attentamente monitorati e deve essere considerata l'interruzione della terapia con medicinali immunosoppressori, incluso Benlysta, fino alla risoluzione dell'infezione. Non è noto il rischio relativo all'uso di Benlysta nei pazienti con tubercolosi attiva o latente.

Depressione e suicidio

Nel corso di studi clinici controllati, con somministrazione endovenosa e con somministrazione sottocutanea, sono stati segnalati disturbi psichiatrici (depressione, ideazione e comportamento suicidari, inclusi suicidi) con frequenza maggiore in pazienti che ricevevano Benlysta (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'inizio del

trattamento con Benlysta i medici devono valutare il rischio di depressione e suicidio tenendo conto della storia clinica del paziente e del suo stato psichiatrico corrente e continuare a monitorare i pazienti durante il trattamento. I medici devono avvertire i pazienti (e chi li assiste, ove appropriato) di rivolgersi al medico in caso di comparsa o di peggioramento dei sintomi psichiatrici. Nei pazienti che manifestano tali sintomi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Reazioni avverse cutanee severe

Sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) e necrolisi epidermica tossica (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN), che possono essere pericolose per la vita o ad esito fatale, sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta. I pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SJS e TEN e devono essere attentamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Benlysta deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di Benlysta, il trattamento con Benlysta non deve essere mai più ripreso.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) è stata riportata con Benlysta nel trattamento del LES. I medici devono essere particolarmente attenti ai sintomi indicativi di PML che i pazienti possono non notare (ad esempio sintomi o segni cognitivi, neurologici o psichiatrici). I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza o il peggioramento di questi sintomi o segni, e se tali sintomi/segni si presentano, i pazienti devono essere inviati ad un neurologo e devono essere considerare le misure diagnostiche appropriate per la PML come clinicamente indicato. Se si sospetta la PML, la terapia immunosoppressiva, incluso Benlysta, deve essere sospesa fino a quando non sia stata esclusa la PML. Se la PML è confermata, la terapia immunosoppressiva, compreso Benlysta, deve essere interrotta.

Immunizzazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati nei 30 giorni precedenti o in concomitanza con Benlysta, in quanto non è stata stabilita la sicurezza clinica. Non sono disponibili dati relativi alla trasmissione secondaria di infezioni da persone che ricevevano vaccini vivi a pazienti che ricevevano Benlysta.

A causa del meccanismo d'azione, belimumab può interferire con la risposta all'immunizzazione. Tuttavia, in uno studio in un piccolo gruppo di pazienti, che ha valutato la risposta ad un vaccino pneumococcico 23-valente, le risposte immunitarie complessive ai differenti sierotipi nei pazienti con LES in trattamento con Benlysta al momento della vaccinazione sono state simili a quelle dei pazienti in trattamento immunosoppressivo standard. Non vi sono dati sufficienti per trarre conclusioni relative alla risposta ad altri vaccini.

Dati limitati suggeriscono che Benlysta non influisce in modo significativo sulla capacità di mantenere una risposta immunitaria protettiva alle immunizzazioni ricevute prima della somministrazione di Benlysta. In un sotto-studio, in un piccolo gruppo di pazienti che aveva ricevuto in precedenza vaccinazioni per il tetano, per lo pneumococco o per l'influenza è stato rilevato il mantenimento dei titoli protettivi dopo il trattamento con Benlysta.

Patologie maligne e linfoproliferative

I medicinali immunomodulatori, incluso il Benlysta, possono aumentare il rischio di patologie maligne. È consigliata cautela quando si considera la terapia con Benlysta per i pazienti con anamnesi positiva per patologie maligne o quando viene considerata la prosecuzione del trattamento nei pazienti che sviluppano patologie maligne. Non sono stati studiati pazienti affetti da neoplasie maligne negli ultimi 5 anni, ad eccezione dei pazienti con carcinoma della cute basale o a cellule squamose o con carcinoma della cervice uterina, che sono stati escissi in modo completo o trattati in modo adeguato.

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene polisorbato 80 (vedere paragrafo 2), che può causare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’. Tuttavia, poiché Benlysta polvere per concentrato è diluito in una soluzione per infusione che contiene sodio, questo deve essere preso in considerazione per i pazienti che seguono una dieta sodio controllata (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi *in vivo* di interazione. La formazione di alcuni enzimi CYP450 è soppressa da un incremento nei livelli di alcune citochine nel corso di infiammazioni croniche. Non è noto se belimumab possa essere un modulatore indiretto di tali citochine. Non può essere escluso un rischio di riduzione indiretta dell'attività CYP da parte di belimumab. Quando viene iniziato o interrotto il trattamento con belimumab, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della terapia per i pazienti che sono trattati con substrati CYP aventi un ristretto indice terapeutico, per i quali la dose è aggiustata su base individuale (es. warfarin).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Benlysta e per almeno 4 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Gravidanza

Vi è un numero limitato di dati sull'uso di Benlysta nelle donne in gravidanza. Oltre all'atteso effetto farmacologico, ovvero alla riduzione delle cellule B, studi nell'animale condotti sulle scimmie non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Benlysta non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se Benlysta sia escreto nel latte umano o se sia assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. Tuttavia, belimumab è stato rilevato nel latte di scimmie femmine alle quali erano stati somministrati 150 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane.

Poiché gli anticorpi materni (IgG) sono escreti nel latte materno, si raccomanda di valutare se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con Benlysta, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di belimumab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati formalmente valutati negli studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Effetti negativi su tali attività non possono essere previsti sulla base della farmacologia di belimumab. Si raccomanda di tenere presente lo stato clinico del soggetto ed il profilo degli effetti indesiderati di Benlysta quando si valuta la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano capacità cognitive, motorie o di giudizio.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza negli adulti

La sicurezza di belimumab nei pazienti affetti da LES è stata valutata in tre studi pre-registrativi, controllati con placebo con somministrazione endovenosa, uno studio successivo regionale controllato con placebo con somministrazione endovenosa, uno studio controllato con placebo con somministrazione sottocutanea e due studi post-marketing controllati con placebo con somministrazione endovenosa; la sicurezza nei pazienti con nefrite lupica attiva è stata valutata in uno studio controllato con placebo con somministrazione endovenosa.

I dati riportati nella seguente tabella riflettono l'esposizione in 674 pazienti con LES provenienti dai tre studi clinici pre-registrativi e in 470 pazienti nel successivo studio controllato con placebo, trattati con Benlysta per via endovenosa (10 mg/kg di peso corporeo per la durata di 1 ora, ai Giorni 0, 14, 28, e poi ogni 28 giorni fino a 52 settimane) e 556 pazienti con LES esposti a Benlysta per via sottocutanea (200 mg una volta a settimana fino a 52 settimane). I dati di sicurezza presentati includono, per alcuni pazienti con LES, quelli rilevati oltre la Settimana 52. I dati riflettono l'ulteriore esposizione in 224 pazienti con nefrite lupica attiva trattati con Benlysta per via endovenosa (10 mg/kg di peso corporeo fino a 104 settimane). Sono inclusi anche i dati delle segnalazioni post-marketing.

La maggioranza dei pazienti aveva ricevuto in concomitanza anche uno o più dei seguenti trattamenti per il LES: corticosteroidi, medicinali immunomodulatori, anti-malarici, medicinali anti-infiammatori non steroidei.

Le reazioni avverse sono state riportate nel 84 % dei pazienti trattati con Benlysta e nel 87 % dei pazienti trattati con placebo. La reazione avversa più frequentemente riportata (≥ 5 % dei pazienti affetti da LES trattati con Benlysta più *standard of care* e ad una frequenza ≥ 1 % maggiore rispetto a placebo) è stata nasofaringite. La percentuale dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa delle reazioni avverse è stata del 7 % per i pazienti trattati con Benlysta e del 8 % per i pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (> 5 % dei pazienti con nefrite lupica attiva trattati con Benlysta più lo *standard of care*) sono state infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario e herpes zoster. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 12,9 % per i pazienti trattati con Benlysta e del 12,9 % per i pazienti trattati con placebo.

Reazioni avverse cutanee severe: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA ed in base alla frequenza. Le categorie di frequenza usate sono:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Non nota	non può essere stimata in base ai dati disponibili.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. La frequenza assegnata è la più alta osservata con entrambe le formulazioni.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni ¹	Molto comune	Infezioni batteriche, ad esempio bronchite, infezioni del tratto urinario

	Comune	Gastroenterite virale, faringite, nasofaringite, infezioni virali del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità ²
	Non comune	Reazione anafilattica
	Raro	Reazioni di ipersensibilità non acuta, di tipo ritardato
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione
	Non comune	Comportamento suicidario, ideazione suicidaria
Patologie del sistema nervoso	Comune	Emicrania
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Reazioni in sede di iniezione ³ , orticaria, eruzione cutanea
	Non comune	Angioedema,
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alle estremità
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni sistemiche ² correlate all'infusione o all'iniezione, piressia

¹ Vedere 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate' e paragrafo 4.4 'Infezioni' per ulteriori informazioni.

² Le 'Reazioni da ipersensibilità' comprendono un gruppo di reazioni, inclusa l'anafilassi, e si possono manifestare con una gamma di sintomi che includono ipotensione, angioedema, orticaria o altre eruzioni cutanee, prurito, e dispnea. Le 'Reazioni sistemiche correlate all'infusione o all'iniezione' comprendono un gruppo di reazioni e si possono manifestare con una gamma di sintomi che includono bradicardia, mialgia, cefalea, eruzione cutanea, orticaria, piressia, ipotensione, ipertensione, capogiri, e artralgia. A causa della sovrapposizione dei segni e dei sintomi non è possibile distinguere in tutti i casi tra reazioni da ipersensibilità e reazioni sistemiche correlate all'infusione o all'iniezione.

³ Pertinente solo alla formulazione sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I dati presentati di seguito sono ottenuti dai tre studi clinici pre-registrativi per via endovenosa (solo dose endovenosa da 10 mg/kg di peso corporeo) e dallo studio clinico per via sottocutanea. 'Infezioni e Disturbi psichiatrici' include anche dati da uno studio post-marketing.

Reazioni sistemiche da infusione o da iniezione e ipersensibilità: reazioni sistemiche da infusione o da iniezione e ipersensibilità sono state generalmente osservate il giorno della somministrazione, ma reazioni acute di ipersensibilità possono verificarsi anche vari giorni dopo la somministrazione stessa. I pazienti con anamnesi positiva per allergie multiple a farmaci o reazioni di ipersensibilità significative possono essere soggetti ad un aumento del rischio.

L'incidenza delle reazioni da infusione e delle reazioni da ipersensibilità dopo somministrazione endovenosa con comparsa entro 3 giorni dall'infusione è stata del 12 % nel gruppo in trattamento con Benlysta e del 10 % nel gruppo in trattamento con placebo, con l'1,2 % e lo 0,3 %, rispettivamente, che ha richiesto l'interruzione permanente del trattamento.

Infezioni: l'incidenza complessiva delle infezioni negli studi LES pre-registrativi per via endovenosa e per via sottocutanea è stata del 63 % in entrambi i gruppi che hanno ricevuto Benlysta o placebo. Le infezioni che si sono verificate in almeno il 3 % dei pazienti trattati con Benlysta e almeno l'1 % più di frequente rispetto ai pazienti che ricevevano placebo sono state infezioni virali del tratto respiratorio superiore, bronchiti e infezioni batteriche delle vie urinarie. Infezioni gravi si sono verificate nel 5 % dei pazienti che ricevevano Benlysta o placebo; di queste le infezioni opportunistiche gravi sono state rispettivamente lo 0,4 % e lo 0 %. Infezioni che

hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificate nello 0,7 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nell'1,5 % dei pazienti che ricevevano placebo. Alcune infezioni sono state severe o fatali.

Per informazioni sulle infezioni osservate nei pazienti pediatrici con LES vedere il paragrafo Popolazione pediatrica di seguito.

Nello studio sulla nefrite lupica, i pazienti venivano trattati con terapia standard di fondo (vedere paragrafo 5.1) e l'incidenza complessiva delle infezioni era dell'82 % nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al 76 % nei pazienti che ricevevano placebo. Infezioni serie si sono verificate nel 13,8 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nel 17,0 % dei pazienti che ricevevano placebo. Infezioni ad esito fatale si sono verificate nello 0,9 % (2/224) dei pazienti trattati con Benlysta e nello 0,9 % (2/224) dei pazienti che ricevevano placebo.

In uno studio LES post-marketing di sicurezza, randomizzato, in doppio cieco, di 52 settimane (BEL115467) che ha valutato la mortalità e gli eventi avversi specifici negli adulti, si sono verificate infezioni gravi nel 3,7 % dei pazienti che avevano ricevuto Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa) rispetto al 4,1 % dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Tuttavia, infezioni ad esito fatale (ad esempio polmonite e sepsi) si sono verificate nello 0,45 % (9/2002) dei pazienti trattati con Benlysta rispetto allo 0,15 % (3/2001) dei pazienti che hanno ricevuto placebo, mentre l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dello 0,50 % (10/2002) rispetto allo 0,40 % (8/2001), rispettivamente. La maggior parte delle infezioni fatali è stata osservata durante le prime 20 settimane di trattamento con Benlysta.

Disturbi psichiatrici: negli studi clinici LES pre-registrativi con somministrazione endovenosa, sono stati segnalati eventi psichiatrici gravi nell'1,2 % (8/674) dei pazienti che ricevevano Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo e nello 0,4 % (3/675) dei pazienti che ricevevano placebo. È stata riportata depressione grave nello 0,6 % (4/674) dei pazienti che ricevevano Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo e nello 0,3 % (2/675) dei pazienti che ricevevano placebo. Si sono verificati due suicidi in pazienti trattati con Benlysta (incluso un paziente che riceveva Benlysta 1 mg/kg di peso corporeo).

In uno studio LES post-marketing, sono stati segnalati eventi psichiatrici gravi nell'1,0 % (20/2002) dei pazienti che ricevevano Benlysta e nello 0,3 % (6/2001) dei pazienti che ricevevano placebo. È stata riportata depressione grave nello 0,3 % (7/2002) dei pazienti che ricevevano Benlysta e per <0,1 % (1/2001) dei pazienti che ricevevano placebo. L'incidenza complessiva di ideazione o comportamento suicidari gravi o di autolesionismo senza intento suicidario è stata lo 0,7 % (15/2002) nei pazienti che ricevevano Benlysta e lo 0,2 % (5/2001) nel gruppo placebo. Non è stato segnalato suicidio in nessun gruppo.

Gli studi LES con somministrazione endovenosa sopra citati non hanno escluso i pazienti con storia clinica di disturbi psichiatrici.

Nello studio clinico LES con somministrazione sottocutanea, che ha escluso i pazienti con storia clinica di disturbi psichiatrici, gli eventi psichiatrici gravi sono stati segnalati nello 0,2 % (1/556) dei pazienti che ricevevano Benlysta e in nessun paziente che riceveva placebo. Non ci sono stati eventi gravi correlati alla depressione o suicidi in nessun gruppo.

Leucopenia: l'incidenza della leucopenia segnalata nei pazienti con LES come reazione avversa è stata del 3 % nel gruppo che ha ricevuto Benlysta e del 2 % nel gruppo che ha ricevuto placebo.

Patologie gastrointestinali: i pazienti obesi [Indice di massa corporea (IMC) > 30 kg/m²] con LES trattati per via endovenosa con Benlysta hanno segnalato percentuali più elevate di nausea, vomito e diarrea rispetto al placebo, ed in confronto ai pazienti con peso normale (IMC da ≥ 18,5 a ≤ 30 kg/m²). Nessuno di questi eventi gastrointestinali nei pazienti obesi è stato grave.

Popolazione pediatrica

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici si basa su uno studio per via sottocutanea e uno studio per via endovenosa.

In uno studio in aperto di 52 settimane in cui 25 pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni) con LES hanno ricevuto Benlysta per via sottocutanea ad un'esposizione paragonabile a quella degli adulti (200 mg a un intervallo di dosaggio stabilito in base al peso corporeo), in concomitanza ai trattamenti di fondo, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici trattati con Benlysta per via sottocutanea era coerente con il profilo di sicurezza noto per belimumab.

In uno studio di 52 settimane controllato con placebo in cui 53 pazienti (di età compresa tra 6 e 17 anni) con LES hanno ricevuto Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ai giorni 0, 14, 28 e successivamente ogni 28 giorni, in concomitanza ai trattamenti di fondo), non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza nella popolazione pediatrica di età pari o superiore a 12 anni (n = 43). I dati di sicurezza nei bambini di età inferiore a 12 anni (n = 10) sono limitati.

Infezioni

Gruppo di età compresa tra 5 e 11 anni: sono state segnalate infezioni in 8/10 pazienti che ricevevano Benlysta per via endovenosa e in 3/3 pazienti che ricevevano placebo e sono state segnalate infezioni gravi in 1/10 pazienti che ricevevano Benlysta per via endovenosa e in 2/3 pazienti che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.4).

Gruppo di età compresa tra 12 e 17 anni: sono state segnalate infezioni in 22/43 pazienti che ricevevano Benlysta per via endovenosa e in 25/37 pazienti che ricevevano placebo e sono state segnalate infezioni gravi in 3/43 pazienti che ricevevano Benlysta per via endovenosa e in 3/37 pazienti che ricevevano placebo. Nella fase di estensione in aperto si è verificata una infezione ad esito fatale in un paziente che riceveva Benlysta per via endovenosa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica relativa al sovradosaggio di Benlysta è limitata. Le reazioni avverse segnalate in associazione a casi di sovradosaggio sono state coerenti con quelle attese per belimumab.

Nell'uomo, sono state somministrate a distanza di 21 giorni due dosi fino a 20 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa con nessun aumento dell'incidenza o della severità degli effetti indesiderati rispetto alle dosi di 1, 4, o 10 mg/kg di peso corporeo.

In caso di sovradosaggio involontario, i pazienti devono essere attentamente osservati e deve essere somministrato un trattamento di supporto, come appropriato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, anticorpi monoclonali, codice ATC: L04AG04

Meccanismo d'azione

Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 λ specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, chiamato anche BAFF e TNFSF13B). Belimumab blocca il legame del BLyS solubile, un fattore di sopravvivenza della cellula B, con i suoi recettori sulle cellule B. Belimumab non lega le cellule B direttamente, ma con il legame BLyS, belimumab inibisce la sopravvivenza delle cellule B, incluse le cellule B autoreattive, e riduce la differenziazione delle cellule B a plasmacellule producenti immunoglobuline.

I livelli di BLyS sono elevati nei pazienti affetti da LES e altre malattie autoimmuni. Vi è una associazione tra i livelli plasmatici di BLyS e l'attività della malattia LES. Il contributo relativo dei livelli di BLyS alla patofisiologia del LES non è del tutto compreso.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici sono state osservate modifiche nei biomarcatori con Benlysta somministrato per via endovenosa. Nei pazienti adulti con LES con ipergammaglobulinemia, è stata osservata la normalizzazione dei livelli di IgG alla Settimana 52 nel 49 % e nel 20 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e placebo, rispettivamente.

Alla Settimana 52, nei pazienti con LES con anticorpi anti-dsDNA positivi, il 16 % dei pazienti trattati con Benlysta si trasformava in anti-dsDNA negativi rispetto al 7 % dei pazienti che ricevevano placebo.

Nei pazienti con LES con bassi livelli di complemento, è stata osservata la normalizzazione del C3 e del C4 alla Settimana 52 rispettivamente nel 38 % e nel 44 % dei pazienti che ricevevano Benlysta e nel 17 % e 18 % dei pazienti che ricevevano placebo.

Degli anticorpi anti-fosfolipidi, è stato misurato solo l'anticorpo anti-cardiolipina. Per l'anticorpo IgA anti-cardiolipina è stata osservata una riduzione del 37 % alla Settimana 52 ($p = 0,0003$), per l'anticorpo IgG anti-cardiolipina è stata osservata una riduzione del 26 % alla Settimana 52 ($p = 0,0324$) e per l'anticorpo IgM anti-cardiolipina è stata osservata una riduzione del 25 % ($p = \text{NS}$, 0,46).

Le modifiche delle cellule B (incluso cellule B naïve, di memoria, attivate e plasmacellule) e dei livelli di IgG che si sono manifestate nei pazienti con LES nel corso del trattamento con belimumab per via endovenosa sono state monitorate in uno studio non controllato di estensione a lungo termine. Dopo 7 anni e mezzo di trattamento (incluso lo studio originario di 72 settimane), è stata osservata una riduzione sostanziale e prolungata in vari sottogruppi di cellule B, che ha portato ad una riduzione mediana dell'87 % delle cellule B naïve, del 67 % delle cellule B di memoria, del 99 % delle cellule B attivate ed una riduzione mediana del 92 % delle plasmacellule. Dopo circa 7 anni è stata osservata una riduzione mediana del 28 % dei livelli di IgG, con l'1,6 % dei soggetti che presentava una riduzione dei livelli di IgG al di sotto di 400 mg/dL. Nel corso dello studio, l'incidenza riportata degli effetti indesiderati è generalmente rimasta stabile o è diminuita.

Nei pazienti con nefrite lupica attiva, dopo trattamento con Benlysta (10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa) o con placebo, si è verificato un aumento dei livelli sierici di IgG che è stato associato a una diminuzione della proteinuria. Rispetto al placebo, nel gruppo Benlysta sono stati osservati aumenti minori dei livelli sierici di IgG, come previsto dal meccanismo noto di belimumab. Alla settimana 104, l'aumento percentuale mediano delle IgG rispetto al basale è stato del 17 % per Benlysta e del 37 % per il placebo. Le riduzioni degli autoanticorpi, gli aumenti del complemento e le riduzioni delle cellule B circolanti totali e dei sottogruppi di cellule B osservati erano coerenti con gli studi LES.

In uno studio con somministrazione endovenosa in pazienti pediatriche con LES (di età compresa tra 6 e 17 anni), la risposta farmacodinamica è stata coerente con i dati negli adulti.

Immunogenicità

Nei campioni raccolti, il test di sensibilità per la neutralizzazione degli anticorpi e degli anticorpi non-specifici anti-farmaco (ADA) è limitato dalla presenza del farmaco attivo. Pertanto, nella popolazione studiata, non è nota la reale presenza di neutralizzazione degli anticorpi e degli anticorpi non-specifici anti-farmaco. Nei due studi LES di Fase III negli adulti, 4 dei 563 pazienti (0,7 %) del gruppo trattato con 10 mg/kg di peso corporeo e 27 su 559 pazienti (4,8 %) del gruppo trattato con 1 mg/kg di peso corporeo sono risultati positivi al test per la presenza persistente degli anticorpi anti-belimumab. Tra i soggetti positivo-persistenti negli studi LES di Fase III, 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) e 1/4 (25 %) dei soggetti trattati con placebo, dei gruppi trattati con 1 mg/kg di peso corporeo e con 10 mg/kg di peso corporeo, rispettivamente, hanno presentato reazioni da infusione nel giorno della somministrazione; queste reazioni da infusione sono state tutte non gravi e di intensità da lieve a moderata. Pochi pazienti con ADA hanno riferito effetti indesiderati gravi/severi. Le percentuali di reazioni da infusione

tra i soggetti positivo-persistenti erano paragonabili alle percentuali dei pazienti ADA negativi: 75/552 (14 %), 78/523 (15 %), e 83/559 (15 %) nel gruppo placebo, nei gruppi 1 mg/kg di peso corporeo e 10 mg/kg di peso corporeo, rispettivamente.

Nello studio sulla nefrite lupica in cui 224 pazienti adulti hanno ricevuto Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa, non sono stati rilevati anticorpi anti belimumab.

In uno studio con somministrazione endovenosa in pazienti pediatriche dai 6 ai 17 anni (n = 53) con LES, nessuno dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-belimumab.

Efficacia clinica e sicurezza

LES

Infusione endovenosa negli adulti

L'efficacia di Benlysta somministrato per via endovenosa è stata valutata in 2 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su 1.684 pazienti con una diagnosi clinica di LES in base ai criteri di classificazione dell'*American College of Rheumatology (ACR)*. I pazienti avevano LES come malattia attiva, definita come punteggio SELENA-SLEDAI (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) ≥ 6 e come risultati positivi allo screening del test anticorpo anti-nucleo (ANA) (titolo ANA $\geq 1:80$ e/o anti-dsDNA positivi [≥ 30 unità/mL]). I pazienti erano in un regime stabile di trattamento del LES, che consisteva in (da soli o in associazione): corticosteroidi, anti-malarici, FANS o altri immunosoppressivi. I due studi avevano un disegno simile, ad eccezione del fatto che BLISS-76 era uno studio di 76 settimane e che BLISS-52 era uno studio di 52 settimane. In entrambi gli studi l'endpoint primario di efficacia è stato valutato a 52 settimane.

Sono stati esclusi pazienti che avevano nefrite lupica attiva severa e pazienti che avevano lupus attivo severo del sistema nervoso centrale (SNC).

BLISS-76 è stato condotto principalmente nel Nord America e in Europa Occidentale. I medicinali di base includevano corticosteroidi (76 %; il 46 % $> 7,5$ mg/die), immunosoppressori (56 %), e anti-malarici (63 %).

BLISS-52 è stato condotto in Sud America, in Europa Orientale, in Asia, e in Australia. I medicinali di base includevano corticosteroidi (96 %; il 69 % $> 7,5$ mg/die), immunosoppressori (42 %), e anti-malarici (67 %).

Al basale, il 52 % dei pazienti aveva una attività della malattia elevata (punteggio SELENA SLEDAI ≥ 10), il 59 % dei pazienti presentava un interessamento del sistema mucocutaneo, il 60 % di quello muscoloscheletrico, il 16 % ematologico, l'11 % renale e il 9 % vascolare (BILAG A o B al basale).

L'endpoint primario di efficacia è stato un endpoint composito (*SLE Responder Index*) che ha definito come risposta il soddisfacimento dei seguenti criteri alla Settimana 52 rispetto al basale:

- riduzione ≥ 4 punti nel punteggio SELENA-SLEDAI, e
- nessun nuovo punteggio nel sistema A del *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) o 2 nuovi punteggi BILAG B, e
- nessun peggioramento (aumento $< 0,30$ punti) nel punteggio del *Physician's Global Assessment* (PGA)

Il *SLE Responder Index* misura il miglioramento dell'attività della patologia LES, senza peggioramento in ciascun sistema e organo, o della condizione complessiva del paziente.

Tabella 1. Percentuale di risposta alla Settimana 52

Risposta	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 e BLISS-52 aggregati	
	Placebo ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Placebo ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Placebo ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
<i>SLE responder index</i>	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Differenza osservata vs placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Componenti del <i>SLE responder index</i>						
Percentuale dei pazienti con riduzione SELENA- SLEDAI ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento dell'indice BILAG	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Percentuale dei pazienti con nessun peggioramento del PGA	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

¹ Tutti i pazienti ricevevano terapia standard.

In un'analisi aggregata dei due studi, la percentuale dei pazienti che ricevevano > 7,5 mg/die di prednisone (o equivalente) al basale, nei quali la dose media di corticosteroidi è stata ridotta di almeno il 25 % alla dose equivalente a $\leq 7,5$ mg/die di prednisone durante la Settimana 40 fino alla 52, è stata del 17,9 % nel gruppo che riceveva Benlysta e del 12,3 % nel gruppo che riceveva placebo (p = 0,0451).

Le riacutizzazioni (*flares*) nel LES sono state definite in base al *SELENA SLEDAI SLE Flare Index* modificato. La mediana del tempo alla prima riacutizzazione è stata ritardata nel gruppo aggregato che riceveva Benlysta in confronto al gruppo che riceveva placebo (110 vs 84 giorni, *hazard ratio* = 0,84, p = 0,012). Sono state osservate riacutizzazioni severe nel 15,6 % del gruppo Benlysta rispetto al 23,7 % del gruppo placebo nel corso delle 52 settimane di osservazione (differenza osservata tra i trattamenti = - 8,1 %; *hazard ratio* = 0,64, p = 0,0011).

Benlysta ha dimostrato un miglioramento dell'affaticamento in confronto al placebo, misurato in un'analisi aggregata con la scala *FACIT-Fatigue*. La media della modifica del punteggio alla Settimana 52 dal basale è stata significativamente più elevata con Benlysta rispetto al placebo (4,70 vs 2,46; p = 0,0006).

Le analisi univariate e multivariate dell'endpoint primario in sotto-gruppi pre-definiti hanno dimostrato che il maggiore beneficio è stato osservato nei pazienti con più elevata attività della malattia, inclusi i pazienti con un punteggio SELENA SLEDAI ≥ 10 , i pazienti che richiedevano steroidi per controllare la loro malattia ed i pazienti con bassi livelli di complemento.

L'analisi *post-hoc* ha identificato sottogruppi con risposta elevata, quali i pazienti con basso complemento e anti-dsDNA positivi al basale, vedere Tabella 2 per i risultati di questo esempio di gruppo ad alta attività di malattia. Di questi pazienti, il 64,5 % aveva un punteggio SELENA SLEDAI ≥ 10 al basale.

Tabella 2. Pazienti con basso complemento e anti-dsDNA positivi al basale

Sottogruppo	Anti-dsDNA positivi E basso complemento	
	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
Dati aggregati BLISS-76 e BLISS-52		
Percentuale di risposta SRI alla Settimana 52 (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		19,8
Percentuale di risposta SRI (escluse modifiche complemento e anti-dsDNA) alla Settimana 52 (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		17,3
Riacutizzazioni severe nelle 52 settimane		
Pazienti che hanno presentato riacutizzazione severa (%)	29,6	19,0
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		10,6
Tempo per una riacutizzazione severa [<i>Hazard ratio</i> (CI al 95 %)]		0,61 (0,44; 0,85) (p = 0,0038)
Riduzione del prednisone $\geq 25\%$ rispetto al basale a $\leq 7,5$ mg/die durante la settimana 40 fino alla 52 ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		6,3
Miglioramento del punteggio <i>FACIT-fatigue</i> dal basale alla Settimana 52 (media)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Differenza osservata trattamento vs placebo (differenza media)		2,21
Solo studio BLISS-76	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
Percentuale di risposta SRI alla Settimana 76 (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Differenza osservata trattamento vs placebo (%)		12,1

¹ Tra i pazienti con dose di prednisone al basale > 7,5 mg/die

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta in associazione con un singolo ciclo di rituximab sono state studiate in uno studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 104 settimane che includeva 292 pazienti (BLISS-BELIEVE). L'*endpoint* primario è stato la percentuale di soggetti con uno stato di controllo della malattia, definito come un punteggio SLEDAI-2K ≤ 2 , raggiunto senza immunosoppressori e con corticosteroidi a una dose equivalente di prednisone ≤ 5 mg/die alla settimana 52. Questo risultato è stato raggiunto nel 19,4 % (n = 28/144) dei pazienti trattati con Benlysta in associazione con rituximab e nel 16,7 % (n = 12/72) dei pazienti trattati con Benlysta in associazione con placebo (*odds ratio* 1,27; CI al 95 %: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Nei pazienti trattati con Benlysta in associazione con rituximab è stata osservata una maggiore frequenza di eventi avversi (91,7 % vs. 87, 5%), di eventi avversi gravi (22,2 % vs. 13,9 %) e di infezioni gravi (9,0 % vs. 2,8 %) rispetto a Benlysta in associazione con placebo.

Nefrite lupica

Negli studi LES per via endovenosa, descritti sopra, sono stati esclusi i pazienti che avevano nefrite lupica attiva severa; tuttavia, l'11% dei pazienti aveva un coinvolgimento a livello renale al basale (basato sulla valutazione BILAG A o B). Il seguente studio è stato condotto nella nefrite lupica attiva.

L'efficacia e la sicurezza di Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo somministrato per via endovenosa nell'arco di un'ora nei Giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni, sono state valutate in uno studio di Fase III (BEL114054), della durata di 104 settimane, randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, in 448 pazienti con nefrite lupica attiva. I pazienti avevano una diagnosi clinica di LES secondo i criteri di classificazione ACR, nefrite lupica di classe III, IV e/o V confermata da biopsia e avevano una malattia renale attiva allo screening che richiedeva una terapia standard. La terapia standard comprendeva corticosteroidi, da 0 a 3 somministrazioni endovenose di metilprednisolone (da 500 a 1000 mg per somministrazione), seguite da prednisone orale da 0,5 a 1 mg/kg/die con una dose giornaliera totale ≤ 60 mg/die e ridotta a ≤ 10 mg/die entro la settimana 24, con:

- micofenolato mofetile da 1 a 3 g/die per via orale o micofenolato sodico da 720 a 2160 mg/die per via orale per l'induzione e il mantenimento, oppure
- ciclofosfamide 500 mg per via endovenosa ogni 2 settimane per 6 infusioni per l'induzione seguita da azatioprina per via orale ad una dose stabilita di 2 mg/kg/die per il mantenimento.

Questo studio è stato condotto in Asia, Nord America, Sud America ed Europa. L'età mediana dei pazienti era di 31 anni (range: da 18 a 77 anni); la maggior parte (88 %) erano femmine.

L'*endpoint* primario di efficacia era la *Primary Efficacy Renal Response* (PERR) alla settimana 104, definita come una risposta alla settimana 100 confermata da una misurazione ripetuta alla settimana 104 dei seguenti parametri: rapporto proteine:creatinina urinarie (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² o nessuna diminuzione dell'eGFR $> 20\%$ dal valore *pre-flare*.

I principali *endpoint* secondari includevano:

- *Complete Renal Response* (CRR) definita come una risposta alla settimana 100 confermata da una misurazione ripetuta alla settimana 104 dei seguenti parametri: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ed eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m² o nessuna diminuzione dell'eGFR $> 10\%$ dal valore *pre-flare*.
- PERR alla Settimana 52.
- Tempo all'evento renale o morte (evento renale definito come primo evento di malattia renale allo stadio finale, aumento del doppio della creatinina sierica, peggioramento renale [definito come aumento della proteinuria e/o compromissione della funzione renale], o il trattamento con una terapia non consentita legata alla malattia renale).

Secondo gli *endpoint* PERR e CRR, per essere considerato un *responder*, il trattamento con steroidi doveva essere ridotto a ≤ 10 mg/die dalla Settimana 24. Secondo questi *endpoint*, venivano considerati non *responder* i pazienti che interrompevano il trattamento precocemente, che venivano trattati con medicinali non consentiti o che si ritiravano dallo studio in anticipo.

La percentuale dei pazienti che raggiungeva la PERR alla Settimana 104 era significativamente più alta nei pazienti trattati con Benlysta rispetto al placebo. Anche i principali *endpoint* secondari mostravano un miglioramento significativo con Benlysta rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati di efficacia nei pazienti adulti con nefrite lupica

Endpoint di efficacia	Placebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Differenza osservata vs. placebo	Odds/Hazard ratio vs. placebo (CI al 95 %)	P-value
PERR alla Settimana 104¹ <i>Responders</i>	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Fattori della PERR					
Rapporto proteine:creatinina urinarie ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	OR 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ² o nessuna diminuzione di eGFR dal valore <i>pre-flare</i> $> 20\%$	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Non fallimento del trattamento ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR alla Settimana 104¹ <i>Responders</i>	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Fattori della CRR					
Rapporto proteine:creatinina urinarie < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	OR 1,58 (1,05, 2,38)	0,0268
eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ² o nessuna diminuzione di eGFR dal valore <i>pre-flare</i> $> 10\%$	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Non fallimento del trattamento ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR alla Settimana 52¹ <i>Responders</i>	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tempo all'evento renale o morte¹ Percentuale di pazienti con evento ²	28,3%	15,7%	-		
Tempo all'evento [<i>Hazard ratio</i> (CI al 95 %)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

¹ PERR alla settimana 104 è stata l'analisi di efficacia primaria; CRR alla settimana 104, PERR alla Settimana 52 e il tempo all'evento renale o morte sono stati inclusi nella gerarchia dei test pre-specificata.

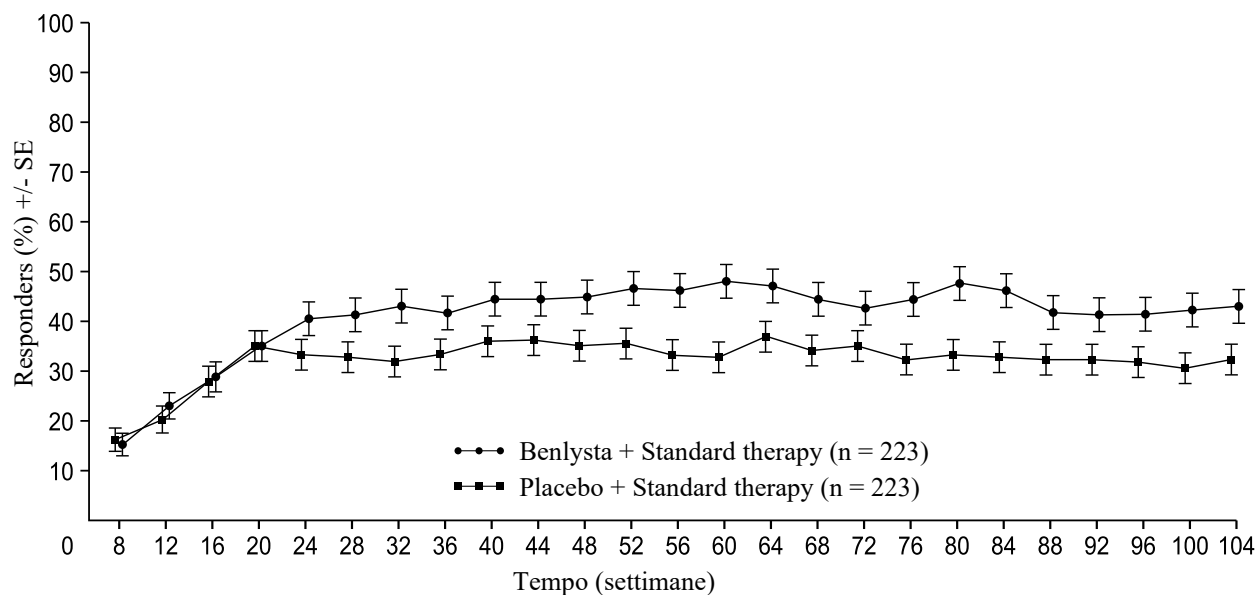
² Se si escludono i decessi dall'analisi (1 per Benlysta; 2 per il placebo), la percentuale dei pazienti con un evento renale è stata del 15,2 % per Benlysta rispetto al 27,4 % per il placebo (HR = 0,51; CI al 95 %: 0,34, 0,78).

³ Fallimento del trattamento: pazienti che hanno assunto medicinali non consentiti dal protocollo.

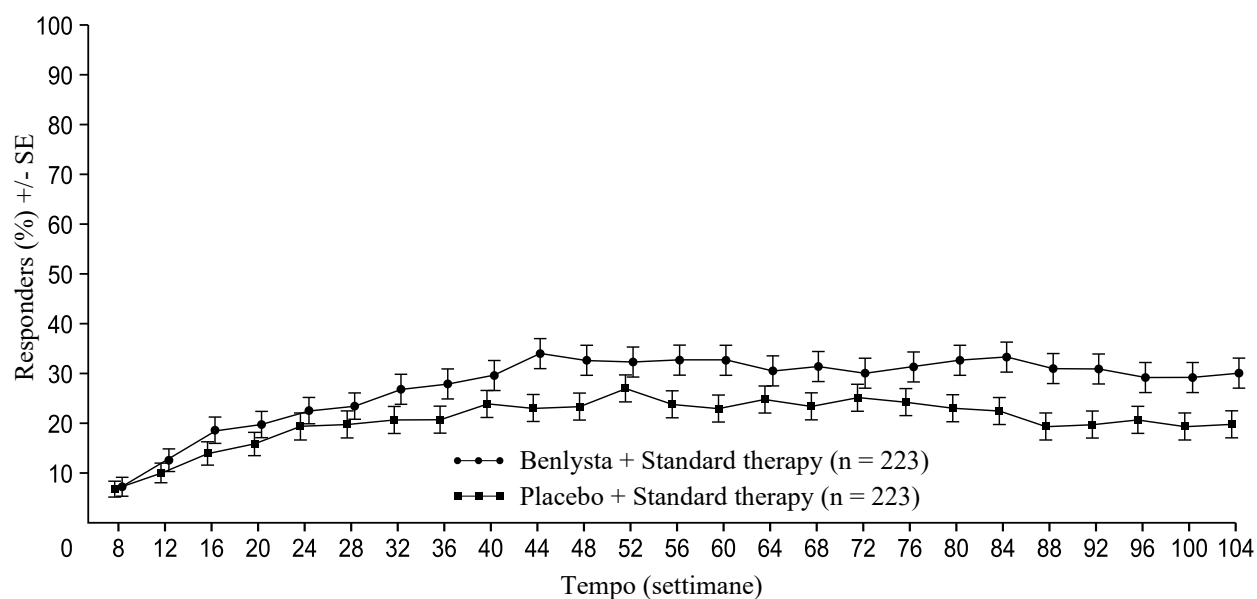
Una percentuale numericamente superiore di pazienti trattati con Benlysta ha raggiunto la PERR a partire dalla settimana 24 rispetto al placebo, e questa differenza di trattamento si è mantenuta fino alla settimana 104. A partire dalla settimana 12, una percentuale numericamente superiore di pazienti trattati con Benlysta ha raggiunto la CRR rispetto al placebo e la differenza numerica si è mantenuta fino alla settimana 104 (Figura 1).

Figura 1. Tassi di risposta negli adulti con nefrite lupica per visita

Primary Efficacy Renal Response (PERR)

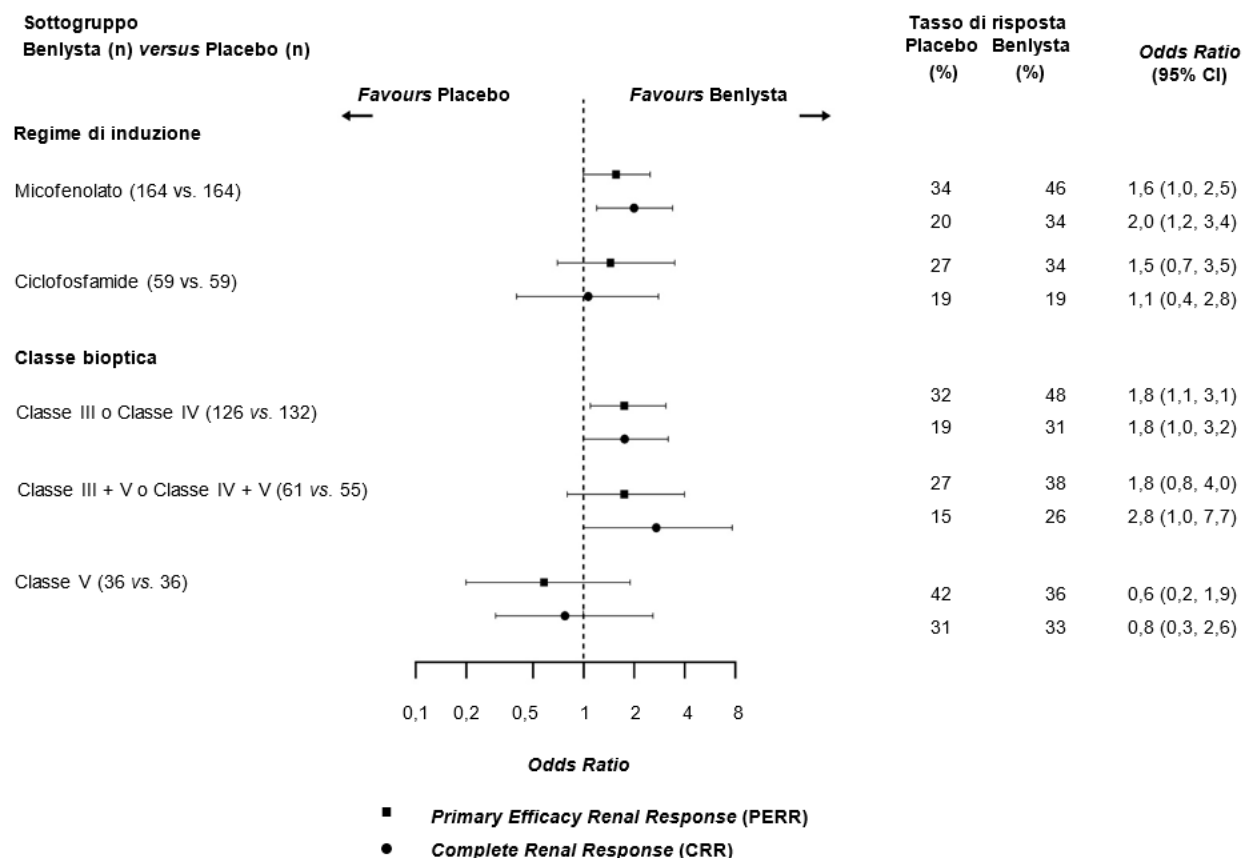


Complete Renal Response (CRR)



Nelle analisi descrittive dei sottogruppi, gli *endpoint* di efficacia chiave (PERR e CRR) sono stati esaminati in base al regime di induzione (micofenolato o ciclofosfamide) e alla classe biotica (Classe III o IV, Classe III + V o Classe IV + V o Classe V) (Figura 2).

Figura 2. Odds Ratio di PERR e CRR alla settimana 104 nei sottogruppi



Età ed etnia

Età

Non sono state osservate differenze nell'efficacia o nella sicurezza nei pazienti con LES di età ≥ 65 anni che hanno ricevuto Benlysta per via endovenosa o sottocutanea rispetto alla popolazione complessiva negli studi controllati con placebo; tuttavia, il numero di pazienti di età ≥ 65 anni (62 pazienti per l'efficacia e 219 per la sicurezza) non è sufficiente per determinare se essi rispondano in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani.

Pazienti neri

Benlysta è stato somministrato per via endovenosa a pazienti neri con LES in uno studio (EMBRACE) di fase III/IV di 52 settimane, randomizzato (2:1), in doppio cieco, controllato verso placebo. L'efficacia è stata valutata in 448 pazienti. La percentuale di pazienti neri che hanno ottenuto una risposta SRI-S2K era maggiore nei pazienti che ricevevano Benlysta, ma la differenza rispetto al placebo non era statisticamente significativa. Tuttavia, coerentemente con i risultati da altri studi, nei pazienti neri con alta attività di malattia (basso complemento e auto-dsDNA positivi al basale, N = 141) la risposta SRI-S2K era 45,1 % per Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo rispetto a 24,0 % per il placebo (odds ratio 3,00; CI al 95 %: 1,35; 6,68).

Popolazione pediatrica

LES

La sicurezza e l'efficacia di Benlysta sono state valutate in uno studio (PLUTO) randomizzato, di 52 settimane, in doppio-cieco, controllato verso placebo in 93 pazienti pediatrici con diagnosi clinica di LES secondo i criteri di classificazione ACR. I pazienti avevano attività di malattia LES, definita come un punteggio SELENA-SLEDAI ≥ 6 e positività allo screening per gli autoanticorpi, come descritto nelle sperimentazioni negli adulti. I pazienti erano in un regime stabile di trattamento del LES (standard of care) e avevano criteri di inclusione simili rispetto agli studi negli adulti. I pazienti che avevano nefrite lupica attiva

severa, lupus attivo severo del SNC, immunodeficienza primaria, deficit di IgA o infezioni acute o croniche che richiedevano trattamento sono stati esclusi dallo studio. Questo studio è stato condotto negli Stati Uniti, Sudamerica, Europa e Asia. L'età mediana dei pazienti era di 15 anni (intervallo da 6 a 17 anni). Nel gruppo 5-11 anni (n = 13) il punteggio SELENA-SLEDAI variava da 4 a 13 e nel gruppo 12-17 anni (n = 79) il punteggio SELENA-SLEDAI variava da 4 a 20. La maggioranza (94,6 %) dei pazienti erano di sesso femminile. Lo studio non è stato disegnato con la potenza necessaria per effettuare delle analisi statistiche, tutti i dati presentati sono solo descrittivi.

L'endpoint primario di efficacia è stato lo *SLE Responder Index* (SRI) alla Settimana 52 come descritto negli studi per la somministrazione endovenosa negli adulti. C'è stata una percentuale maggiore di pazienti pediatrici che hanno ottenuto una risposta SRI nei pazienti che ricevevano Benlysta rispetto al placebo. Le risposte per i componenti singoli dell'endpoint sono state coerenti con quella del SRI (Tabella 4).

Tabella 4. Tasso di risposta pediatrica alla Settimana 52

Risposta¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
<i>SLE Responder Index</i> (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs placebo		1,49 (0,64; 3,46)
Componenti del <i>SLE Responder Index</i>		
Percentuale di pazienti con riduzione SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs placebo		1,62 (0,69; 3,78)
Percentuale di pazienti con nessun peggioramento dell'indice BILAG (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs placebo		1,96 (0,77; 4,97)
Percentuale di pazienti con nessun peggioramento PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ Le analisi hanno escluso ogni soggetto a cui mancava la valutazione al basale per uno qualsiasi dei componenti (1 per il placebo).

Tra i pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione severa, il giorno mediano dello studio della prima riacutizzazione severa era il giorno 150 nel gruppo Benlysta e il giorno 113 nel gruppo placebo. Sono state osservate riacutizzazioni severe nel 17,0 % del gruppo Benlysta rispetto al 35,0 % del gruppo placebo nel corso delle 52 settimane di osservazione (differenza di trattamento osservata = 18,0 %; *hazard ratio* = 0,36; CI al 95 %: 0,15; 0,86). Questo era coerente con i risultati delle sperimentazioni cliniche per via endovenosa negli adulti.

Impiegando il criterio di valutazione della risposta del LES giovanile del *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR)*, una percentuale maggiore di pazienti pediatrici che ricevevano Benlysta ha mostrato miglioramento in confronto al gruppo placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Tasso di risposta PRINTO/ACR alla Settimana 52

	Percentuale di pazienti con almeno il 50 % di miglioramento in 2 qualsiasi dei 5 componenti ¹ e non più di uno dei rimanenti con peggioramento superiore al 30 %		Percentuale di pazienti con almeno il 30 % di miglioramento in 3 dei 5 componenti ¹ e non più di uno dei rimanenti con peggioramento superiore al 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Risposta, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Differenza osservata vs Placebo		25,38		25,33
<i>Odds ratio</i> (CI al 95 %) vs Placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ I cinque componenti PRINTO/ACR erano cambiamenti percentuali alla Settimana 52 in: *Parent's Global Assessment (Parent GA)*, PGA, punteggio SELENA SLEDAI, proteinuria nelle 24 ore e punteggio del dominio di funzionamento fisico del *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC)*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici per la somministrazione endovenosa citati di seguito sono basati sulle stime di parametri di popolazione da 563 pazienti con LES che ricevevano 10 mg/kg di peso corporeo di Benlysta nei due studi di Fase III.

Assorbimento

Benlysta è somministrato per infusione endovenosa. Le concentrazioni sieriche massime di belimumab sono state generalmente osservate alla fine dell'infusione, o subito dopo. La concentrazione sierica massima è stata di 313 µg/mL (*range*: 173-573 µg/mL) basata sul profilo concentrazione-tempo utilizzando i valori dei parametri tipici del modello di farmacocinetica di popolazione.

Distribuzione

Belimumab si è distribuito nei tessuti con un volume complessivo di distribuzione allo stato stazionario di circa 5 litri.

Biotrasformazione

Belimumab è una proteina per la quale la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi per mezzo di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti. Non sono stati condotti studi classici di biotrasformazione.

Eliminazione

Le concentrazioni sieriche di belimumab si riducono in modo bi-esponenziale, con una emivita di distribuzione di 1,75 giorni e una emivita terminale di 19,4 giorni. La *clearance* sistemica è stata di 215 mL/die (*range*: 69-622 mL/die).

Studio nefrite lupica

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione in 224 pazienti adulti con nefrite lupica che hanno ricevuto Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa (giorni 0, 14, 28 e poi ogni 28 giorni fino a 104 settimane). Nei pazienti con nefrite lupica, a causa degli effetti della malattia renale, la *clearance* di belimumab era inizialmente più alta di quella osservata negli studi sul LES; tuttavia, dopo 24 settimane di trattamento e per tutto il periodo rimanente dello studio, la *clearance* e l'esposizione di belimumab erano simili a quelle osservate nei pazienti adulti con LES trattati con Benlysta 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa.

Popolazioni speciali di pazienti

Popolazione pediatrica: i parametri farmacocinetici sono basati su stime dei parametri individuali da un'analisi farmacocinetica di popolazione di 53 pazienti da uno studio in pazienti pediatrici con LES. Dopo somministrazione endovenosa di 10 mg/kg di peso corporeo ai giorni 0, 14 e 28 e successivamente a intervalli di 4 settimane, le esposizioni di belimumab erano simili tra soggetti con LES pediatrici e adulti. I valori allo stato stazionario della media geometrica di C_{max} , C_{min} e AUC erano 305 µg/mL, 42 µg/mL e 2569 die•µg/mL, nel gruppo di età 5-11, e 317 µg/mL, 52 µg/mL e 3126 die•µg/mL nel gruppo di età 12-17 anni (n = 43).

Anziani: Benlysta è stato studiato in un numero limitato di pazienti anziani. Nell'ambito della popolazione complessiva dello studio per via endovenosa nel LES, l'età non ha influenzato l'esposizione a belimumab nell'analisi della farmacocinetica di popolazione. Tuttavia, considerato il piccolo numero di soggetti di età ≥ 65 anni, un effetto dell'età non può essere escluso in modo definitivo.

Compromissione renale: non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di belimumab. Durante lo sviluppo clinico, Benlysta è stato studiato in pazienti con LES e compromissione renale (261 soggetti con compromissione renale moderata, *clearance* della creatinina ≥ 30 e < 60 mL/min; 14 soggetti con compromissione renale severa, *clearance* della creatinina ≥ 15 e < 30 mL/min). La riduzione della *clearance* sistemica, stimata per mezzo di un modello di farmacocinetica di popolazione per pazienti nei valori di mezzo delle categorie di compromissione renale, relativa a pazienti con *clearance* della creatinina mediana nella popolazione di farmacocinetica (79,9 mL/min) è stata dell'1,4 % per la compromissione renale lieve (75 mL/min), dell'11,7 % per la moderata (45 mL/min) e del 24,0 % per la severa (22,5 mL/min). Sebbene la proteinuria (≥ 2 g/die) abbia aumentato la *clearance* di belimumab e le riduzioni della *clearance* della creatinina abbiano ridotto la *clearance* di belimumab, questi effetti sono stati entro il range di variabilità atteso. Pertanto, non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica: non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di belimumab. Le molecole IgG1 come belimumab sono catabolizzate per mezzo di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, che non sono limitati al tessuto epatico ed è improbabile che modifiche della funzione epatica abbiano qualsiasi effetto sulla eliminazione di belimumab.

Peso corporeo/Indice di Massa Corporea (IMC)

Dosi normalizzate per il peso di belimumab portano ad una ridotta esposizione per i soggetti sottopeso (IMC < 18,5) e ad una aumentata esposizione per i soggetti obesi (IMC ≥ 30). Modifiche dell'esposizione IMC-dipendenti non hanno portato a corrispondenti modifiche dell'efficacia. L'aumento dell'esposizione per i soggetti obesi che ricevevano belimumab 10 mg/kg di peso corporeo non ha portato ad un aumento complessivo delle percentuali di effetti indesiderati o degli effetti indesiderati gravi in confronto con i soggetti obesi che ricevevano placebo. Tuttavia, nei pazienti obesi sono state osservate percentuali più elevate di nausea, vomito e diarrea. Nessuno di questi eventi gastrointestinali nei pazienti obesi è stato grave. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per i soggetti sottopeso od obesi.

Transizione dalla somministrazione endovenosa alla somministrazione sottocutanea

LES

I pazienti con LES che passano da 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane a un regime di 200 mg per via sottocutanea adottando un intervallo di transizione da 1 a 4 settimane hanno avuto alla prima dose sottocutanea delle concentrazioni plasmatiche pre-somministrazione vicine alla concentrazione allo stato stazionario finale per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2). In base a simulazioni con parametri farmacocinetici di popolazione, le concentrazioni medie di belimumab allo stato stazionario per le somministrazioni di 200 mg per via sottocutanea ogni settimana (nei pazienti adulti e in quelli pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso ≥ 50 kg), ogni 10 giorni (nei pazienti pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso da 30 a < 50 kg) o ogni 2 settimane (nei pazienti pediatrici da 5 a meno di 18 anni e di peso da 15 a < 30 kg) erano simili a quelle di 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane.

Nefrite lupica

Da una a due settimane dopo aver completato le prime 2 dosi per via endovenosa, si prevede che i pazienti con nefrite lupica che passano da 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa a 200 mg per via sottocutanea ogni settimana, abbiano concentrazioni medie sieriche di belimumab simili a quelle dei pazienti a cui vengono somministrati 10 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 4 settimane, sulla base di simulazioni di farmacocinetica di popolazione (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità sulla riproduzione.

La somministrazione per via endovenosa e sottocutanea a scimmie ha causato l'attesa riduzione del numero delle cellule B periferiche e del tessuto linfatico senza alcun rilievo tossicologico associato.

Sono stati condotti studi sulla riproduzione in scimmie cynomolgus gravide che ricevevano 150 mg/kg di peso corporeo di belimumab per infusione endovenosa (circa 9 volte l'esposizione clinica massima attesa nell'uomo) ogni 2 settimane e fino a 21 settimane, e il trattamento con belimumab non è stato associato con effetti dannosi diretti o indiretti relativi a tossicità materna, tossicità sullo sviluppo, o teratogenesi.

Gli effetti correlati al trattamento sono stati limitati alla attesa riduzione reversibile delle cellule B sia nelle madri che nella prole ed alla riduzione delle IgM nei piccoli di scimmia. Il numero delle cellule B si è ripristinato dopo la cessazione del trattamento con belimumab entro 1 anno circa dopo il parto nelle scimmie adulte ed entro 3 mesi di vita nei piccoli di scimmia; i livelli di IgM nei piccoli esposti a belimumab *in utero* sono stati ripristinati entro 6 mesi di età.

Gli effetti sulla fertilità nel maschio e nella femmina di scimmia sono stati valutati in studi a 6 mesi di tossicologia a dosi ripetute di belimumab a dosi fino a 50 mg/kg di peso corporeo compresi. Non sono state osservate modifiche correlate al trattamento negli organi riproduttivi di animali, maschi e femmine sessualmente maturi. Una valutazione informale del ciclo mestruale nelle femmine non ha dimostrato modifiche correlate a belimumab.

Poiché belimumab è un anticorpo monoclonale, non sono stati condotti studi di genotossicità. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenesi e di fertilità (nel maschio o nella femmina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato (E 330)

Sodio citrato (E 331)

Saccarosio

Polisorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilità

Benlysta non è compatibile con glucosio 5 %.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

5 anni.

Soluzione ricostituita

Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione ricostituita, se non utilizzata immediatamente, deve essere protetta dalla luce solare diretta, e conservata in frigorifero da 2°C a 8°C.

Soluzione per infusione ricostituita e diluita

La soluzione di Benlysta diluita in una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9 %) o da 4,5 mg/mL (0,45%) oppure in una soluzione di Ringer lattato per infusione può essere conservata da 2°C a 8°C o a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C).

Il tempo totale dalla ricostituzione di Benlysta al completamento dell'infusione non deve superare 8 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni per la conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Flaconcini di vetro Tipo I (5 mL), sigillati con un tappo siliconato di gomma clorobutilica e con sigillo di alluminio a strappo contenente 120 mg di polvere.

Confezione: 1 flaconcino

Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Flaconcini di vetro Tipo I (20 mL), sigillati con un tappo siliconato di gomma clorobutilica e con sigillo di alluminio a strappo contenente 400 mg di polvere.

Confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione da 120 mg per l'infusione

Ricostituzione

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in condizioni asettiche.

Lasciare intiepidire il flaconcino a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) per 10-15 minuti.

Per la ricostituzione e la diluizione, si raccomanda di utilizzare aghi da 21-25 gauge nella perforazione del tappo del flaconcino.

Il flaconcino monouso da 120 mg di belimumab è ricostituito con 1,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione finale di 80 mg/mL di belimumab.

Il getto dell'acqua per preparazioni iniettabili deve essere diretto verso la parete del flaconcino per minimizzare la formazione di schiuma. Ruotare delicatamente il flaconcino per 60 secondi. Consentire al flaconcino di stabilizzarsi a temperatura ambiente (15°C - 25°C) durante la ricostituzione, ruotando delicatamente il flaconcino per 60 secondi ogni 5 minuti fino a quando la polvere non è disciolta. Non agitare. La ricostituzione si completa generalmente entro 10-15 minuti dopo l'aggiunta dell'acqua, ma può impiegare fino a 30 minuti.

Proteggere la soluzione ricostituita dalla luce solare.

Se si usa un dispositivo per la ricostituzione meccanica per ricostituire Benlysta, non si devono superare i 500 giri al minuto e il flaconcino deve essere ruotato per non più di 30 minuti.

Una volta che la ricostituzione è completata, la soluzione deve essere opalescente e da incolore a giallo pallido e senza particelle. Tuttavia, piccole bolle d'aria sono attese e sono accettabili.

Dopo ricostituzione, un volume di 1,5 mL (corrispondente a 120 mg di belimumab) può essere prelevato da ogni flaconcino.

Diluizione

Il medicinale ricostituito è diluito a 250 mL con una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9 %) o da 4,5 mg/mL (0,45 %) oppure una soluzione di Ringer lattato per infusione. Per i pazienti di peso pari o inferiore a 40 kg, si può prendere in considerazione l'impiego delle sacche infusionali da 100 mL di questi diluenti posto che la concentrazione risultante di belimumab nella sacca infusionale non superi i 4 mg/mL.

Soluzioni per via endovenosa di glucosio 5 % non sono compatibili con Benlysta e non devono essere usate.

Da una sacca infusionale o un flacone da 250 mL (o 100 mL) di una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) o da 4,5 mg/mL (0,45%) oppure di una soluzione di Ringer lattato per infusione, prelevare ed eliminare un volume uguale al volume della soluzione ricostituita di Benlysta necessaria per la dose del paziente. Poi aggiungere il volume richiesto della soluzione ricostituita di Benlysta nella sacca infusionale o nel flacone. Capovolgere delicatamente la sacca o il flacone per miscelare la soluzione. Qualsiasi soluzione non utilizzata nei flaconcini deve essere eliminata.

Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione di Benlysta per la presenza di materiale particolato o di cambiamento di colore. Eliminare la soluzione se si osserva qualsiasi materiale particolato o cambiamento di colore.

Il tempo totale dalla ricostituzione di Benlysta al completamento dell'infusione non deve superare 8 ore.

Preparazione della soluzione da 400 mg per l'infusione

Ricostituzione

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in condizioni asettiche.

Lasciare intiepidire il flaconcino a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) per 10-15 minuti.

Per la ricostituzione e la diluizione, si raccomanda di utilizzare aghi da 21-25 gauge nella perforazione del tappo del flaconcino.

Il flaconcino monouso da 400 mg di belimumab è ricostituito con 4,8 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione finale di 80 mg/mL di belimumab.

Il getto dell'acqua per preparazioni iniettabili deve essere diretto verso la parete del flaconcino per minimizzare la formazione di schiuma. Ruotare delicatamente il flaconcino per 60 secondi. Consentire al flaconcino di stabilizzarsi a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) durante la ricostituzione, ruotando delicatamente il flaconcino per 60 secondi ogni 5 minuti fino a quando la polvere non è disciolta. Non agitare. La ricostituzione si completa generalmente entro 10-15 minuti dopo l'aggiunta dell'acqua, ma può impiegare fino a 30 minuti.

Proteggere la soluzione ricostituita dalla luce solare.

Se si usa un dispositivo per la ricostituzione meccanica per ricostituire Benlysta, non si devono superare i 500 giri al minuto e il flaconcino deve essere ruotato per non più di 30 minuti.

Una volta che la ricostituzione è completata, la soluzione deve essere opalescente e da incolore a giallo pallido e senza particelle. Tuttavia, piccole bolle d'aria sono attese e sono accettabili.

Dopo ricostituzione, un volume di 5 mL (corrispondente a 400 mg di belimumab) può essere prelevato da ogni flaconcino.

Diluizione

Il medicinale ricostituito è diluito a 250 mL con una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9 %) o da 4,5 mg/mL (0,45 %) oppure una soluzione di Ringer lattato per infusione.

Soluzioni per via endovenosa di glucosio 5 % non sono compatibili con Benlysta e non devono essere usate.

Da una sacca infusoriale o un flacone da 250 mL di una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9 %) o da 4,5 mg/mL (0,45 %) oppure di una soluzione di Ringer lattato per infusione, prelevare ed eliminare un volume uguale al volume della soluzione ricostituita di Benlysta necessaria per la dose del paziente. Poi aggiungere il volume richiesto della soluzione ricostituita di Benlysta nella sacca infusoriale o nel flacone. Capovolgere delicatamente la sacca o il flacone per miscelare la soluzione. Qualsiasi soluzione non utilizzata nei flaconcini deve essere eliminata.

Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione di Benlysta per la presenza di materiale particolato o di cambiamento di colore. Eliminare la soluzione se si osserva qualsiasi materiale particolato o cambiamento di colore.

Il tempo totale dalla ricostituzione di Benlysta al completamento dell'infusione non deve superare 8 ore.

Modo di somministrazione

Benlysta è somministrato per infusione endovenosa della durata di 1 ora.

Benlysta non deve essere somministrato per infusione nella stessa linea endovenosa in concomitanza con altri agenti. Non sono stati condotti studi di compatibilità fisica o biochimica per valutare la co-somministrazione di Benlysta con altri agenti.

Non sono state osservate incompatibilità tra Benlysta e sacche di polivinilcloruro o poliolefina.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/001 1 flaconcino – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 flaconcino – 400 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO E EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

O

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

O

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento di sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO E EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

|

|

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA – PENNA/E PRERIEMPITA/E

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

belimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina, istidina monocloridrato, polisorbato 80 (E 433), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

1 penna preriempita.

4 penne preriempite.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Da utilizzare una sola volta.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

PREMERE QUI PER APRIRE

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/003 1 penna preriempita

EU/1/11/700/004 4 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

penna benlysta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Confezione multipla contenente 12 penne preriempite (3 confezioni da 4 penne preriempite) con blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

belimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina, istidina monoclорidrato, polisorbato 80 (E 433), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Confezione multipla: 12 penne preriempite (3 confezioni da 4 penne preriempite).

Non vendere singolarmente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Da utilizzare una sola volta.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/005

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

penna benlysta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

SCATOLA – PENNA PRERIEMPITA - Confezione multipla contenente 12 penne preriempite (3 confezioni da 4 penne preriempite) senza blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

belimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina, istidina monoclорidrato, polisorbato 80 (E 433), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

4 penne preriempite. Componente di una confezione multipla.
Non vendere singolarmente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Da utilizzare una sola volta.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

penna benlysta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile

belimumab

SC

Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA – SIRINGA/SIRINGHE PRERIEMPITA/E****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

belimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: arginina cloridrato, istidina, istidina monocloridrato, polisorbato 80 (E 433), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita.

4 siringhe preriempite.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Da utilizzare una sola volta.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

PREMERE QUI PER APRIRE

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/006 1 siringa preriempita

EU/1/11/700/007 4 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

siringa benlysta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Benlysta 200 mg

belimumab

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DEL FLAONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

belimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaoncino contiene 120 mg di belimumab (80 mg/mL dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido citrico monoidrato (E 330), sodio citrato (E 331), saccarosio, polisorbato 80 (E 433)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaoncino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

Da utilizzare una sola volta.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

belimumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

120 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

belimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaoncino contiene 400 mg di belimumab (80 mg/mL dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido citrico monoidrato (E 330), sodio citrato (E 331), saccarosio, polisorbato 80 (E 433)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaoncino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

Da utilizzare una sola volta.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/700/002

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
belimumab
e.v.

2. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

400 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

belimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Benlysta e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Benlysta
3. Come usare Benlysta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Benlysta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
Istruzioni passo per passo per l'uso della penna preriempita

1. Cos'è Benlysta e a che cosa serve

Benlysta per iniezione sottocutanea è un medicinale utilizzato per trattare il lupus (lupus eritematoso sistemico, LES) negli adulti (di età pari o superiore a 18 anni) e nei bambini (da 5 a meno di 18 anni di età e con un peso corporeo di almeno 15 kg) la cui malattia è ancora altamente attiva nonostante il trattamento standard. Benlysta è anche utilizzato, in associazione ad altri medicinali, per trattare gli adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con nefrite lupica attiva (infiammazione renale legata al lupus).

Il lupus è una malattia nella quale il sistema immunitario (il sistema che combatte le infezioni) attacca le cellule e i tessuti del proprio organismo, causando infiammazione e danno agli organi. Può interessare quasi ogni organo del corpo e si ritiene che sia coinvolto un tipo di globuli bianchi del sangue, chiamati *cellule B*.

Benlysta contiene **belimumab** (un *anticorpo monoclonale*). Questo riduce il numero delle cellule B nel sangue bloccando l'azione del BLyS, una proteina che aiuta le cellule B a vivere più a lungo e che è presente in quantità elevate nelle persone affette da lupus.

Le saranno somministrati sia Benlysta sia il suo usuale trattamento per il lupus.

2. Cosa deve sapere prima di usare Benlysta

Non usi Benlysta:

- se è **allergico** a belimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati nel paragrafo 6*)

➔ **Verifichi con il medico** se questo può riguardarla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Benlysta:

- se ha un'**infezione** in corso o da lungo tempo o è spesso soggetto a infezioni. Il medico deciderà se le può essere somministrato Benlysta
- se sta programmando **una vaccinazione** o è stato vaccinato negli ultimi 30 giorni. Alcuni tipi di vaccini non devono essere somministrati immediatamente prima o durante il trattamento con Benlysta
- se il lupus interessa **il sistema nervoso**
- se è **HIV positivo** o ha **bassi livelli di immunoglobuline**
- se ha, o ha avuto, **l'epatite B o C**
- se ha avuto un **trapianto d'organo** o un **trapianto di midollo** o di **cellule staminali**
- se ha avuto un **tumore**
- se ha sviluppato una **grave eruzione cutanea** o **desquamazione della pelle**, **vescicole e/o ulcere della bocca** dopo l'uso di Benlysta.

➔ **Informi il medico** se uno qualsiasi di questi casi può riguardarla.

Depressione e suicidio

Ci sono state segnalazioni di depressione, pensieri di suicidio e tentativi di suicidio, incluso suicidio, durante il trattamento con Benlysta. Informi il medico se ha manifestato queste condizioni precedentemente. Se in qualsiasi momento avverte la comparsa o il peggioramento dei sintomi:

➔ **Si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.**

Se si sente depresso o pensa di farsi del male o di suicidarsi, può trovare utile parlarne con un parente o un amico stretto e chiedere loro di leggere questo foglio. Può chiedere loro di dirle se sono preoccupati per i cambiamenti del suo umore o comportamento.

Reazioni cutanee gravi

Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta.

➔ **Smetta di usare Benlysta e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi descritti nel paragrafo 4.**

Faccia attenzione ai sintomi importanti

Le persone che assumono medicinali che influenzano il sistema immunitario possono essere a maggiore rischio di infezioni, inclusa un'infezione del cervello rara, ma grave, chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

➔ **Legga le informazioni "Aumento del rischio di infezione del cervello" al paragrafo 4 di questo foglio.**

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, lei e l'operatore sanitario dovete registrare il numero di lotto di Benlysta. Si raccomanda che lei prenda nota di questa informazione nel caso le venga chiesta in futuro.

Bambini ed adolescenti

Benlysta penna preriempita come iniezione sottocutanea non deve essere utilizzata nei bambini di età inferiore ai 5 anni o di peso inferiore a 15 kg per il trattamento del LES.

Benlysta penna preriempita come iniezione sottocutanea non deve essere utilizzata nei bambini o negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni per il trattamento della nefrite lupica.

Altri medicinali e Benlysta

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se è in trattamento con medicinali che hanno effetti sul sistema immunitario, tra cui qualsiasi medicinale che agisce sulle cellule B (utilizzato per trattare i tumori o le malattie infiammatorie).

L'associazione di questi medicinali con Benlysta può rendere il sistema immunitario meno efficace. Questo può aumentare il rischio di un'infezione grave.

Gravidanza e allattamento

Contraccezione per le donne che potrebbero rimanere incinte

- **Usi un metodo contraccettivo efficace** mentre è in trattamento con Benlysta e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Benlysta non è di solito raccomandato se lei è in gravidanza.

- **Informi il medico se è in corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Il medico deciderà se lei può usare Benlysta.
- **Se lei inizia una gravidanza** durante il trattamento con Benlysta, informi il medico.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando con latte materno. È probabile che Benlysta possa passare nel latte materno. Il medico discuterà con lei se deve interrompere il trattamento con Benlysta mentre sta allattando con latte materno o se deve interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Benlysta può avere effetti indesiderati che possono ridurre la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Benlysta contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,1 mg di polisorbato 80 in ogni penna preriempita. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino avete allergie note.

Benlysta contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Benlysta

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Benlysta deve essere iniettato sotto la pelle seguendo lo schema prescritto dal medico.

Quanto usarne

Lupus eritematoso sistemico

Adulti

La dose raccomandata è 200 mg (intero contenuto di una penna) una volta a settimana.

Bambini e adolescenti dai 5 anni in poi

La dose raccomandata per i bambini e gli adolescenti dai 5 anni in poi si basa sul peso corporeo, come indicato di seguito:

Peso corporeo	Dose raccomandata
50 kg o più	200 mg (intero contenuto di una penna) una volta alla settimana
da 30 kg a meno di 50 kg	200 mg (intero contenuto di una penna) una volta ogni 10 giorni
da 15 kg a meno di 30 kg	200 mg (intero contenuto di una penna) una volta ogni 2 settimane

Nefrite lupica

Solo adulti

La dose raccomandata può variare. Il medico le prescriverà la dose giusta per lei, che è:

- una dose da 200 mg (intero contenuto di una penna) una volta alla settimana

oppure

- una dose da 400 mg (intero contenuto di due penne in un giorno) una volta alla settimana per 4 settimane. Dopo questo, la dose raccomandata è di 200 mg (intero contenuto di una penna) una volta alla settimana.

Se desidera cambiare il giorno di somministrazione

Prenda una dose al nuovo giorno (anche se il tempo dall'ultima dose è inferiore al solito). Continui con il nuovo schema da tale giorno.

Iniezione di Benlysta

Il medico o l'infermiere mostreranno a lei o chi l'assiste come iniettare Benlysta. La prima iniezione con Benlysta penna preriempita sarà sotto la supervisione del medico o dell'infermiere. Una volta che sarà stato istruito su come usare la penna, il medico o l'infermiere possono decidere che lei da sé o chi l'assiste può somministrare l'iniezione. Il medico o l'infermiere la informeranno inoltre a quali segni e sintomi deve fare attenzione quando usa Benlysta, in quanto possono verificarsi reazioni allergiche gravi (vedere “*Reazioni allergiche*” al paragrafo 4).

Per i bambini di età inferiore ai 10 anni, la penna preriempita di Benlysta deve essere iniettata da un medico, un infermiere o un assistente addestrato.

Benlysta va iniettato sotto la pelle nell'area della pancia (addome) o nella parte superiore della gamba (coscia).

L'iniezione sottocutanea di Benlysta non deve essere iniettata in una vena (*per via endovenosa*).

Le istruzioni per l'uso della penna preriempita sono fornite alla fine di questo foglio.

Se usa più Benlysta di quanto deve

Se questo accade, contatti immediatamente il medico o l'infermiere, che la terranno sotto controllo per qualsiasi segno o sintomo di effetti indesiderati e per trattarli se necessario. Se possibile, mostri loro la confezione o questo foglio.

Se dimentica di usare Benlysta

Inietti la dose saltata non appena se ne ricorda. Continui poi con il suo normale schema settimanale come al solito o inizi un nuovo schema settimanale a partire dal giorno dell'iniezione della dose saltata.

Se non si accorge di aver saltato una dose fino al momento della dose successiva, somministri solo tale dose successiva come previsto.

Interruzione del trattamento con Benlysta

Il medico deciderà se è necessario che lei interrompa il trattamento con Benlysta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di usare Benlysta e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno dei seguenti sintomi di una grave reazione cutanea:

- chiazze rossastre sul tronco, le chiazze sono macchie simili a bersagli o circolari, spesso con vescicole nel centro, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). Questi effetti indesiderati sono stati segnalati con una frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Reazioni allergiche — cerchi immediatamente assistenza medica

Benlysta può causare una reazione all'iniezione o una reazione allergica (*ipersensibilità*). Queste reazioni sono effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10). Possono occasionalmente (non comuni, possono interessare fino a 1 persona su 100) essere gravi e possono essere pericolose per la vita. Queste reazioni gravi si presentano più probabilmente il giorno del primo o del secondo trattamento con Benlysta, ma possono essere ritardate e verificarsi vari giorni dopo.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere o vada al pronto soccorso del più vicino ospedale se lei presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di una reazione allergica o correlata all'iniezione:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua
- sibili respiratori, difficoltà nel respirare o respiro corto
- eruzione cutanea
- rigonfiamenti con prurito o orticaria

Raramente, reazioni avverse meno gravi si possono verificare con Benlysta anche più tardi, generalmente 5-10 giorni dopo l'iniezione. Queste includono sintomi quali eruzione cutanea, nausea, stanchezza, dolori muscolari, mal di testa e gonfiore del viso.

Se presenta questi sintomi, in particolare se ne presenta due o più insieme:

➔ **Informi il medico o l'infermiere.**

Infezioni

Benlysta può rendere più probabile che lei contragga infezioni, incluse infezioni delle vie urinarie e respiratorie. Queste sono molto comuni e possono interessare più di 1 persona su 10. Alcune infezioni possono essere gravi e possono causare morte con frequenza non comune.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di infezione:

- febbre e/o brividi
- tosse, problemi di respirazione
- diarrea, vomito
- sensazione di bruciore al passaggio dell'urina; urinare spesso
- pelle calda, arrossata o dolente o piaghe sul corpo.

➔ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere.**

Depressione e suicidio

Ci sono state segnalazioni di depressione, pensieri di suicidio e tentativi di suicidio durante il trattamento con Benlysta. La depressione può colpire fino a 1 persona su 10, i pensieri di suicidio e i tentativi di suicidio possono riguardare fino a 1 persona su 100. Se si sente depresso, pensa di farsi del male o ha altri pensieri angoscianti oppure se è depresso e nota di sentirsi peggio o compaiono nuovi sintomi:

➔ **Si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.**

Aumento del rischio di infezione del cervello

I medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, quali Benlysta, possono metterla a maggior rischio di contrarre un'infezione del cervello rara, ma grave, e pericolosa per la vita chiamata *leucoencefalopatia multifocale progressiva* (PML).

I **sintomi** della PML includono:

- perdita della memoria,
- difficoltà a pensare,
- difficoltà a parlare o camminare,
- perdita della vista

➔ **Informi immediatamente il medico** se presenta uno qualsiasi di questi sintomi o problemi simili che sono durati per diversi giorni.

Se presentava già questi sintomi prima di iniziare il trattamento con Benlysta:

➔ **Informi immediatamente il medico** se nota qualsiasi cambiamento di questi sintomi.

Altri possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- infezioni batteriche (*vedere "Infezioni", sopra*)

Effetti indesiderati comuni

Questi possono interessare **fino a 1 persona su 10**:

- temperatura alta o febbre
- reazioni in sede di iniezione, ad esempio: eruzione cutanea, arrossamento, prurito o gonfiore della pelle dove è stato iniettato Benlysta
- prurito, rigonfiamenti (orticaria), eruzione cutanea
- riduzione del numero dei globuli bianchi (visibile dagli esami del sangue)
- infezione a naso, gola o pancia
- dolore alle mani o ai piedi
- emicrania
- nausea, diarrea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Benlysta

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola penna preriempita di Benlysta può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25°C) per 12 ore al massimo, purchè protetta dalla luce. Una volta tolta dal frigorifero, la penna **deve esser usata entro 12 ore o eliminata**.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Benlysta

Il principio attivo è belimumab.

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

Gli eccipienti sono arginina cloridrato, istidina, istidina monoclорidrato, polisorbato 80 (E 433), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 per ulteriori informazioni sul contenuto di polisorbato 80 e sodio.

Descrizione dell'aspetto di Benlysta e contenuto della confezione

Benlysta è fornito come una soluzione da incolore a giallo tenue in una penna preriempita monouso da 1 mL.

Disponibile in confezioni da 1 o 4 penne preriempite in ogni confezione e confezioni multiple comprendenti 12 penne preriempite (3 confezioni da 4 penne preriempite).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 371 80205045

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Istruzioni passo per passo per l'uso della penna preriempita

Una volta alla settimana: per gli adulti e per i bambini di età da 5 a meno di 18 anni e di peso pari o superiore a 50 kg.

Una volta ogni 10 giorni: per i bambini di età da 5 a meno di 18 anni e di peso compreso tra 30 kg e meno di 50 kg.

Una volta ogni 2 settimane: per i bambini di età da 5 a meno di 18 anni e di peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg.

Leggere prima queste sezioni

Seguire queste istruzioni su come usare correttamente la penna preriempita. L'inosservanza di queste istruzioni può influire sul corretto funzionamento della penna preriempita. Dovrà inoltre essere istruito su come usare la penna preriempita.

Benlysta va usato **esclusivamente sotto la pelle** (*per via sottocutanea*)

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, lei e l'operatore sanitario dovete registrare il numero di lotto di Benlysta. Si raccomanda che lei prenda nota di questa informazione nel caso le venga chiesta in futuro.

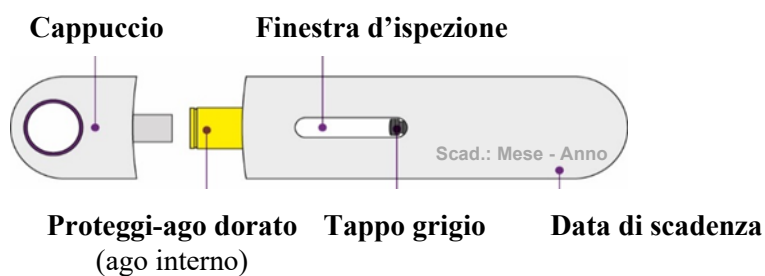
Conservazione

- Mantenere refrigerato fino a 30 minuti prima dell'uso.
- Tenere nella scatola per proteggere dalla luce.
- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Tenere lontano da fonti di calore e dalla luce solare.
- **Non** congelare. Se la penna è stata congelata, **non** utilizzarla anche se è scongelata.
- **Non** usarla e **non** rimetterla in frigorifero se rimasta a temperatura ambiente per più di 12 ore.

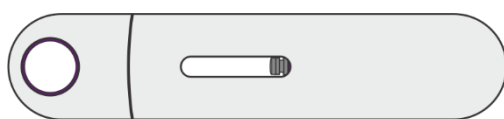
Avvertenze

- La penna preriempita deve essere usata solo una volta e poi eliminata.
- **Non** condividere Benlysta penna preriempita con altre persone.
- **Non** agitare.
- **Non** utilizzare se caduta su una superficie dura.
- **Non** togliere il cappuccio fino a poco prima dell'iniezione.

Parti di Benlysta penna preriempita



Materiali di cui ha bisogno per l'iniezione



1. Preparare e controllare i materiali

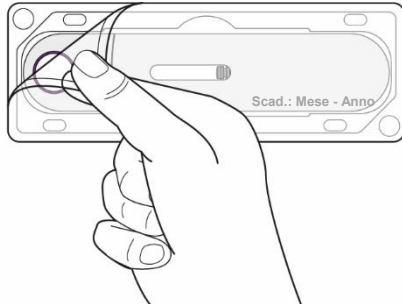
Preparare i materiali

- Togliere dal frigorifero un vassoio sigillato contenente una penna preriempita.
- Riporre in frigorifero le penne pre-riempite rimaste.
- Trovare una superficie pulita, ben illuminata e comoda e disporre a portata di mano i seguenti materiali:
 - Benlysta penna preriempita
 - tamponi imbevuti di alcol *(non inclusi nella confezione)*
 - garza o batuffolo di cotone *(non inclusi nella confezione)*
 - contenitore con coperchio a tenuta per lo smaltimento della penna *(non incluso nella confezione)*.
- **Non** eseguire l'iniezione se non si dispone di tutte le forniture elencate.

Estrarre la penna preriempita

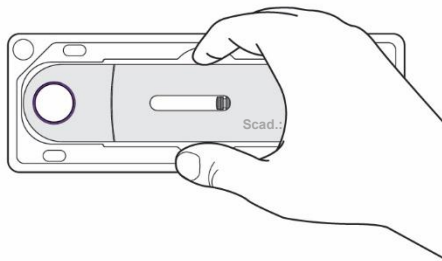
- Staccare la pellicola dall'angolo del vassoio. (*Figura 1*)

Figura 1



- Tenendo la parte centrale della penna preriempita (vicino alla finestra di ispezione), estrarre con cautela la penna preriempita dal vassoio. (*Figura 2*)

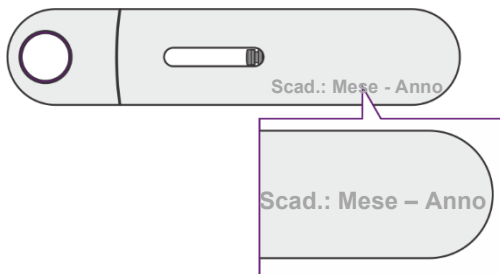
Figura 2



Controllare la data di scadenza

- Controllare la data di scadenza sulla penna preriempita. (*Figura 3*)

Figura 3



- **Non** usare dopo la data di scadenza.

2. Preparare e ispezionare la penna preriempita

Permettere di raggiungere la temperatura ambiente

- Lasciare la penna a temperatura ambiente per 30 minuti (*Figura 4*). Iniettare Benlysta freddo può richiedere più tempo e può essere sgradevole.

Figura 4



- **Non** riscaldare la penna in nessun altro modo. Ad esempio, non scaldare in forno a microonde, in acqua calda o alla luce diretta del sole.
- **Non** togliere il cappuccio durante questo passaggio.

Ispezionare la soluzione di Benlysta

- Guardare nella finestra di ispezione per controllare che la soluzione di Benlysta sia da incolore ad una colorazione giallo tenue. (*Figura 5*)
- È normale vedere nella soluzione una o più bolle d'aria.

Figura 5



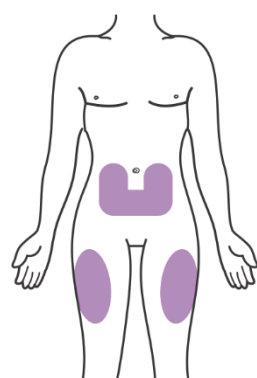
- **Non** usare se la soluzione risulta torbida, con alterazioni della colorazione o presenta particelle.

3. Scegliere e pulire la sede di iniezione

Scegliere la sede di iniezione

- Scegliere una sede di iniezione (addome o coscia) come mostrato in *Figura 6*.

Figura 6

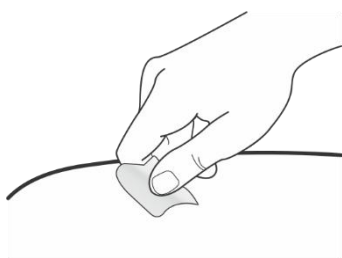


- Se sono necessarie 2 iniezioni per completare la dose, lasciare almeno 5 cm (2 pollici) tra ogni sito di iniezione se viene scelta la stessa sede.
- **Non** iniettare ogni volta esattamente nella stessa sede. Ciò per evitare l'indurimento della pelle.
- **Non** iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata o indurita.
- **Non** iniettare entro 5 cm (2 pollici) dall'ombelico.

Pulire la sede di iniezione

- Lavare le mani.
- Pulire la sede di iniezione strofinando con un tampone imbevuto di alcol (*Figura 7*). Lasciare che la pelle si asciughi all'aria.

Figura 7



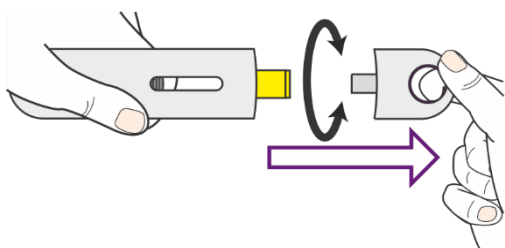
- **Non** toccare quest'area prima di praticare l'iniezione.

4. Prepararsi per l'iniezione

Togliere il cappuccio

- **Non** togliere il cappuccio fino ad immediatamente prima dell'iniezione.
- Togliere il cappuccio tirandolo o ruotandolo. Il cappuccio può essere ruotato sia in senso orario sia antiorario. (*Figura 8*)

Figura 8

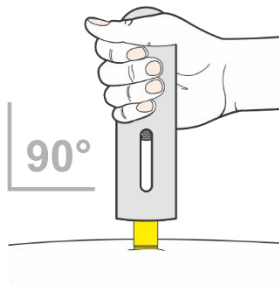


- **Non** riposizionare il cappuccio sulla penna.

Posizionare la penna

- Tenere comodamente la penna in modo da poter vedere la finestra d'ispezione. Ciò è importante per potersi accertare della completa somministrazione. (*Figura 9*)

Figura 9



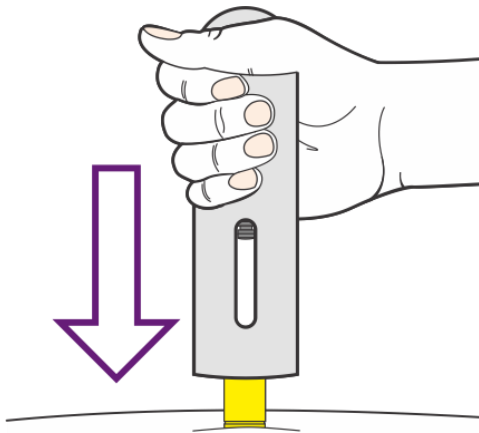
- Se necessario, tendere la sede di iniezione tirando o allungando la pelle.
- Posizionare la penna dritta sulla sede di iniezione (ad angolo di 90°). Assicurarsi che il proteggi-ago dorato sia piatto sulla pelle.

5. Iniettare Benlysta e ispezionare

Incominciare l'iniezione

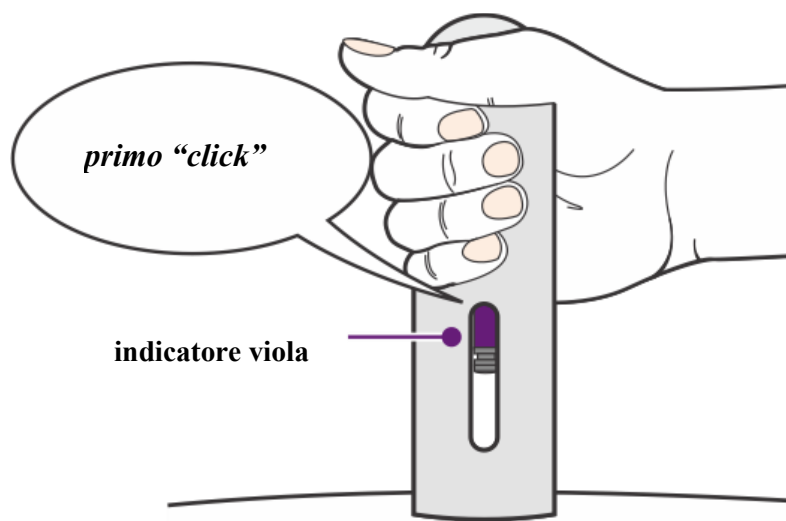
- Premere la penna fino in fondo con decisione sulla sede di iniezione e tenere in posizione. (*Figura 10*)
 - Così facendo l'ago verrà inserito e incomincerà l'iniezione.

Figura 10



- Può sentire un primo “click” all’inizio dell’iniezione. Vedrà l’indicatore viola che inizia a muoversi lungo la finestra d’ispezione. (*Figura 11*)

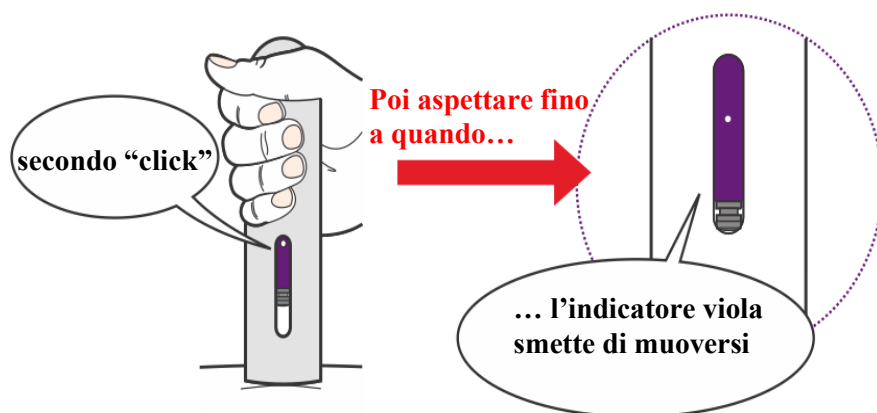
Figura 11



Completare l'iniezione

- Continuare a tenere premuta la penna fino a quando l'indicatore viola smette di muoversi.
- Può sentire un secondo "click" pochi secondi prima che l'indicatore viola smetta di muoversi. (Figura 12)

Figura 12



- L'iniezione può impiegare fino a 15 secondi per completarsi.
- Quando l'iniezione è completata, sollevare la penna dalla sede di iniezione.

Ispezionare la sede di iniezione

Può essere presente una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione.

- Se necessario, premere un batuffolo di cotone o una garza sulla sede di iniezione.
- **Non** strofinare la sede di iniezione.

6. Eliminazione della penna usata

Eliminazione della penna usata

- **Non** riposizionare il cappuccio sulla penna.
- Gettare la penna usata ed il cappuccio in un contenitore con coperchio a tenuta.
- Chiedere al medico o al farmacista le istruzioni su come smaltire appropriatamente la penna usata o il contenitore delle penne usate.
- **Non** riciclare o gettare la penna usata, o il contenitore delle penne usate, nei rifiuti domestici.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Benlysta 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

belimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Benlysta e a che cosa serve
 2. Cosa deve sapere prima di usare Benlysta
 3. Come usare Benlysta
 4. Possibili effetti indesiderati
 5. Come conservare Benlysta
 6. Contenuto della confezione e altre informazioni
- Istruzioni passo per passo per l'uso della siringa preriempita

1. Cos'è Benlysta e a che cosa serve

Benlysta per iniezione sottocutanea è un medicinale utilizzato per trattare il lupus (lupus eritematoso sistemico, LES) negli adulti (di età pari o superiore a 18 anni) la cui malattia è ancora altamente attiva nonostante il trattamento standard. Benlysta è anche utilizzato, in associazione ad altri medicinali, per trattare gli adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con nefrite lupica attiva (infiammazione renale legata al lupus).

Il lupus è una malattia nella quale il sistema immunitario (il sistema che combatte le infezioni) attacca le cellule e i tessuti del proprio organismo, causando infiammazione e danno agli organi. Può interessare quasi ogni organo del corpo e si ritiene che sia coinvolto un tipo di globuli bianchi del sangue, chiamati *cellule B*.

Benlysta contiene **belimumab** (un *anticorpo monoclonale*). Questo riduce il numero delle cellule B nel sangue bloccando l'azione del BLyS, una proteina che aiuta le cellule B a vivere più a lungo e che è presente in quantità elevate nelle persone affette da lupus.

Le saranno somministrati sia Benlysta sia il suo usuale trattamento per il lupus.

2. Cosa deve sapere prima di usare Benlysta

Non usi Benlysta:

- se è **allergico** a belimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati nel paragrafo 6*)

➔ **Verifichi con il medico** se questo può riguardarla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Benlysta

- se ha un'**infezione** in corso o da lungo tempo o è spesso soggetto a infezioni. Il medico deciderà se le può essere somministrato Benlysta
- se sta programmando una **vaccinazione** o è stato vaccinato negli ultimi 30 giorni. Alcuni tipi di vaccini non devono essere somministrati immediatamente prima o durante il trattamento con Benlysta
- se il lupus interessa il **sistema nervoso**
- se è **HIV positivo** o ha **bassi livelli di immunoglobuline**
- se ha, o ha avuto, l'**epatite B o C**
- se ha avuto un **trapianto d'organo** o un **trapianto di midollo** o di **cellule staminali**
- se ha avuto un **tumore**
- se ha sviluppato una **grave eruzione cutanea** o **desquamazione della pelle**, **vescicole e/o ulcere della bocca** dopo l'uso di Benlysta.
-

➔ **Informi il medico** se uno qualsiasi di questi casi può riguardarla.

Depressione e suicidio

Ci sono state segnalazioni di depressione, pensieri di suicidio e tentativi di suicidio, incluso suicidio, durante il trattamento con Benlysta. Informi il medico se ha manifestato queste condizioni precedentemente. Se in qualsiasi momento avverte la comparsa o il peggioramento dei sintomi:

➔ **Si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.**

Se si sente depresso o pensa di farsi del male o di suicidarsi, può trovare utile parlarne con un parente o un amico stretto e chiedere loro di leggere questo foglio. Può chiedere loro di dirle se sono preoccupati per i cambiamenti del suo umore o comportamento.

Reazioni cutanee gravi

Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta.

➔ **Smetta di usare Benlysta e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi descritti nel paragrafo 4.**

Faccia attenzione ai sintomi importanti

Le persone che assumono medicinali che influenzano il sistema immunitario possono essere a maggiore rischio di infezioni, inclusa un'infezione del cervello rara ma grave chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

➔ **Legga le informazioni in “Aumento del rischio di infezione del cervello” al paragrafo 4 di questo foglio.**

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, lei e l'operatore sanitario dovete registrare il numero di lotto di Benlysta. Si raccomanda che lei prenda nota di questa informazione nel caso le venga chiesta in futuro.

Bambini ed adolescenti

Benlysta siringa preriempita come iniezione sottocutanea non deve essere utilizzata nei bambini o negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Benlysta

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se è in trattamento con medicinali che hanno effetti sul sistema immunitario tra cui qualsiasi medicinale che agisce sulle cellule B (utilizzato per trattare i tumori o le malattie infiammatorie).

L'associazione di questi medicinali con Benlysta può rendere il sistema immunitario meno efficace. Questo può aumentare il rischio di un'infezione grave.

Gravidanza e allattamento

Contraccezione per le donne che potrebbero rimanere incinte

- **Usi un metodo contraccettivo efficace** mentre è in trattamento con Benlysta e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Benlysta non è di solito raccomandato se lei è in gravidanza.

- **Informi il medico se è in corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Il medico deciderà se lei può usare Benlysta.
- **Se lei inizia una gravidanza** durante il trattamento con Benlysta, informi il medico.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando con latte materno. È probabile che Benlysta possa passare nel latte materno. Il medico discuterà con lei se deve interrompere il trattamento con Benlysta mentre sta allattando con latte materno o se deve interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Benlysta può avere effetti indesiderati che possono ridurre la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Benlysta contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,1 mg di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Benlysta contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Benlysta

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Benlysta deve essere iniettato sotto la pelle ogni settimana allo stesso giorno.

Quanto usarne

Adulti (età pari o superiore a 18 anni)

Lupus eritematoso sistemico

La dose raccomandata è 200 mg (intero contenuto di una siringa) una volta a settimana.

Nefrite lupica

La dose raccomandata può variare. Il medico le prescriverà la dose giusta per lei, che è:

- una dose da 200 mg (intero contenuto di una siringa) una volta alla settimana

oppure

- una dose da 400 mg (intero contenuto di due siringhe in un giorno) una volta alla settimana per 4 settimane. Dopo questo, la dose raccomandata è di 200 mg (intero contenuto di una siringa) una volta alla settimana.

Se desidera cambiare il giorno di somministrazione

Prenda una dose al nuovo giorno (anche se è passata meno di una settimana dalla sua ultima dose). Continui con il nuovo schema settimanale da tale giorno.

Iniezione di Benlysta

Il medico o l'infermiere mostreranno a lei o chi l'assiste come iniettare Benlysta. La prima iniezione con Benlysta in siringa preriempita sarà sotto la supervisione del medico o dell'infermiere. Una volta che sarà stato istruito su come usare la siringa, il medico o l'infermiere possono decidere che lei da sé o chi l'assiste può somministrare l'iniezione. Il medico o l'infermiere la informeranno inoltre a quali segni e sintomi deve fare attenzione quando usa Benlysta, in quanto possono verificarsi reazioni allergiche gravi (vedere "*Reazioni allergiche*" al paragrafo 4).

Benlysta va iniettato sotto la pelle nell'area della pancia (addome) o nella parte superiore della gamba (coscia).

L'iniezione sottocutanea di Benlysta non deve essere iniettata in una vena (*per via endovenosa*).

Le istruzioni per l'uso della siringa preriempita sono fornite alla fine di questo foglio.

Se usa più Benlysta di quanto deve

Se questo accade, contatti immediatamente il medico o l'infermiere, che la terranno sotto controllo per qualsiasi segno o sintomo di effetti indesiderati e per trattarli se necessario. Se possibile mostri loro la confezione o questo foglio.

Se dimentica di usare Benlysta

Inietti la dose saltata non appena se ne ricorda. Continui poi con il suo normale schema settimanale come al solito o inizi un nuovo schema settimanale a partire dal giorno dell'iniezione della dose saltata.

Se non si accorge di aver saltato una dose fino al momento della dose successiva, somministri solo tale dose successiva come previsto.

Interruzione del trattamento con Benlysta

Il medico deciderà se è necessario che lei interrompa il trattamento con Benlysta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di usare Benlysta e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno dei seguenti sintomi di una grave reazione cutanea:

- chiazze rossastre sul tronco, le chiazze sono macchie simili a bersagli o circolari, spesso con vescicole nel centro, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). Questi effetti indesiderati sono stati segnalati con una frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Reazioni allergiche — cerchi immediatamente assistenza medica

Benlysta può causare una reazione all'iniezione o una reazione allergica (*ipersensibilità*). Queste reazioni sono effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10). Possono occasionalmente (non comuni, possono interessare fino a 1 persona su 100) essere gravi e possono essere pericolose per la vita. Queste reazioni gravi si presentano più probabilmente il giorno del primo o del secondo trattamento con Benlysta, ma possono essere ritardate e verificarsi vari giorni dopo.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere o vada al pronto soccorso del più vicino ospedale se lei presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di una reazione allergica o correlata all'iniezione:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua
- sibili respiratori, difficoltà nel respirare o respiro corto
- eruzione cutanea
- rigonfiamenti con prurito o orticaria

Raramente, reazioni avverse meno gravi si possono verificare con Benlysta anche più tardi, generalmente 5-10 giorni dopo l'iniezione. Queste includono sintomi quali eruzione cutanea, nausea, stanchezza, dolori muscolari, mal di testa e gonfiore del viso.

Se presenta questi sintomi, in particolare se ne presenta due o più insieme:

➔ **Informi il medico o l'infermiere.**

Infezioni

Benlysta può rendere più probabile che lei contragga infezioni, incluse infezioni delle vie urinarie e respiratorie. Queste sono molto comuni e possono interessare più di 1 persona su 10. Alcune infezioni possono essere gravi e possono causare morte con frequenza non comune.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di infezione:

- febbre e/o brividi
- tosse, problemi di respirazione
- diarrea, vomito
- sensazione di bruciore al passaggio dell'urina; urinare spesso
- pelle calda, arrossata o dolente o piaghe sul corpo.

➔ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere.**

Depressione e suicidio

Ci sono state segnalazioni di depressione, pensieri di suicidio e tentativi di suicidio durante il trattamento con Benlysta. La depressione può colpire fino a 1 persona su 10, i pensieri di suicidio e i tentativi di suicidio possono riguardare fino a 1 persona su 100. Se si sente depresso, pensa di farsi del male o ha altri pensieri angoscianti oppure se è depresso e nota di sentirsi peggio o compaiono nuovi sintomi:

➔ **Si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.**

Aumento del rischio di infezione del cervello

I medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, quali Benlysta, possono metterla a maggior rischio di contrarre un'infezione del cervello rara ma grave e pericolosa per la vita chiamata *leucoencefalopatia multifocale progressiva* (PML).

I **sintomi** della PML includono:

- perdita della memoria,
- difficoltà a pensare,
- difficoltà a parlare o camminare,
- perdita della vista

➔ **Informi immediatamente il medico** se presenta uno qualsiasi di questi sintomi o problemi simili che sono durati per diversi giorni.

Se presentava già questi sintomi prima di iniziare il trattamento con Benlysta:

➔ **Informi immediatamente il medico** se nota qualsiasi cambiamento di questi sintomi.

Altri possibili effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- infezioni batteriche (*vedere “Infezioni”, sopra*)

Effetti indesiderati comuni

Questi possono interessare **fino a 1 persona su 10**:

- temperatura alta o febbre
- reazioni in sede di iniezione, ad esempio: eruzione cutanea, arrossamento, prurito o gonfiore della pelle dove è stato iniettato Benlysta
- prurito, rigonfiamenti (orticaria), eruzione cutanea
- riduzione del numero dei globuli bianchi (visibile dagli esami del sangue)
- infezione a naso, gola o pancia
- dolore alle mani o ai piedi
- emicrania
- nausea, diarrea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Benlysta

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola siringa preriempita di Benlysta può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25°C) per 12 ore al massimo, purchè protetta dalla luce. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa **deve esser usata entro 12 ore o eliminata**.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Benlysta

Il principio attivo è belimumab.

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 200 mg di belimumab.

Gli eccipienti sono arginina cloridrato, istidina, istidina monocloridrato, polisorbato 80 (E 433), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 per ulteriori informazioni sul contenuto di polisorbato 80 e sodio.

Descrizione dell'aspetto di Benlysta e contenuto della confezione

Benlysta è fornito come una soluzione da incolore a giallo tenue in una siringa preriempita monouso da 1 mL con un cappuccio per l'ago.

Disponibile in confezioni da 1 o 4 siringhe preriempite in ogni confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Istruzioni passo per passo per l'uso della siringa preriempita

Una volta alla settimana: solo per gli adulti

Leggere prima queste sezioni

Seguire queste istruzioni su come usare correttamente la siringa preriempita. L'inosservanza di queste istruzioni può influire sul corretto funzionamento della siringa preriempita. Dovrà inoltre essere istruito su come usare la siringa preriempita.

Benlysta va usato **esclusivamente sotto la pelle** (*per via sottocutanea*)

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, lei e l'operatore sanitario dovete registrare il numero di lotto di Benlysta. Si raccomanda che lei prenda nota di questa informazione nel caso le venga chiesta in futuro.

Conservazione

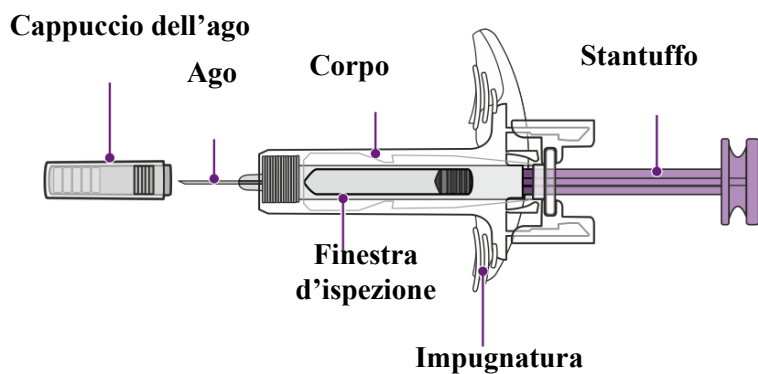
- Mantenere refrigerato fino a 30 minuti prima dell'uso.
- Tenere nella scatola per proteggere dalla luce.
- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Tenere lontano da fonti di calore e dalla luce solare.
- **Non** congelare. Se la siringa preriempita è stata congelata, **non** utilizzarla anche se è scongelata.
- **Non** usarla e **non** rimetterla in frigorifero se rimasta a temperatura ambiente per più di 12 ore.

Avvertenze

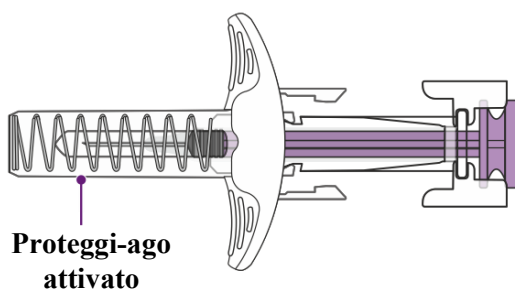
- La siringa preriempita deve essere usata solo una volta e poi eliminata.
- **Non** condividere Benlysta siringa preriempita con altre persone.
- **Non** agitare.
- **Non** utilizzare se caduta su una superficie dura.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago fino a poco prima dell'iniezione.

Parti di Benlysta siringa preriempita

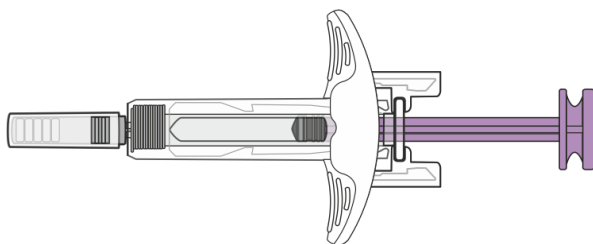
Prima dell'uso



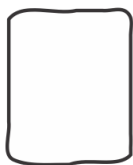
Dopo l'uso — l'ago è coperto dal proteggi-ago



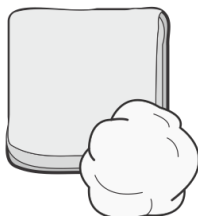
Materiali di cui ha bisogno per l'iniezione



Benlysta siringa preriempita



**tampone imbevuto
di alcol
(non incluso)**



**garza o batuffolo di
cotone
(non incluso)**

1. Preparare e controllare i materiali

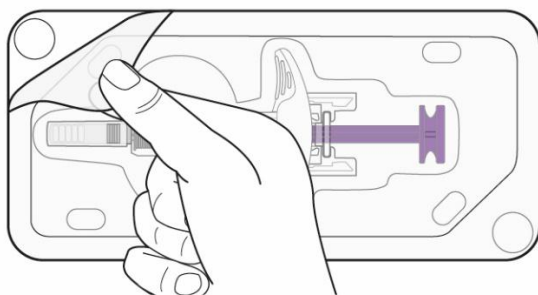
Preparare i materiali

- Togliere dal frigorifero un vassoio sigillato contenente una siringa preriempita.
- Riporre in frigorifero le siringhe pre-riempite rimaste.
- Trovare una superficie pulita, ben illuminata e comoda e disporre a portata di mano i seguenti materiali:
 - Benlysta siringa preriempita
 - tamponi imbevuti di alcol (*non inclusi nella confezione*)
 - garza o batuffolo di cotone (*non inclusi nella confezione*)
 - contenitore con coperchio a tenuta per lo smaltimento della siringa (*non inclusi nella confezione*).
- **Non** eseguire l'iniezione se non si dispone di tutte le forniture elencate.

Estrarre la siringa preriempita

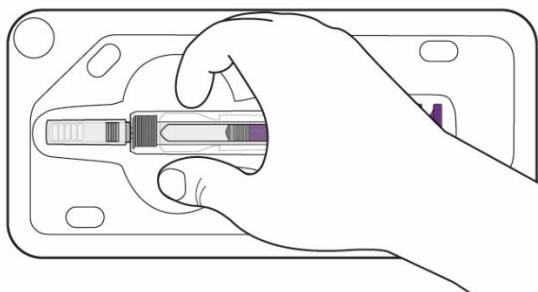
- Staccare la pellicola dall'angolo del vassoio. (*Figura 1*)

Figura 1



- Tenendo la parte centrale della siringa preriempita (vicino alla finestra di ispezione), estrarre con cautela la siringa preriempita dal vassoio. (*Figura 2*)

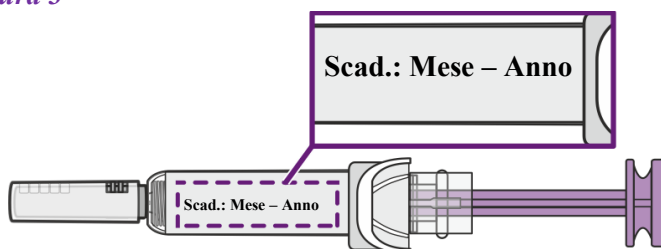
Figura 2



Controllare la data di scadenza

- Controllare la data di scadenza sulla siringa preriempita. (*Figura 3*)

Figura 3



- **Non** usare dopo la data di scadenza.

2. Preparare e ispezionare la siringa preriempita

Lasciare arrivare a temperatura ambiente

- Lasciare la siringa a temperatura ambiente per 30 minuti (*Figura 4*). Iniettare Benlysta freddo può richiedere più tempo e può essere sgradevole.

Figura 4

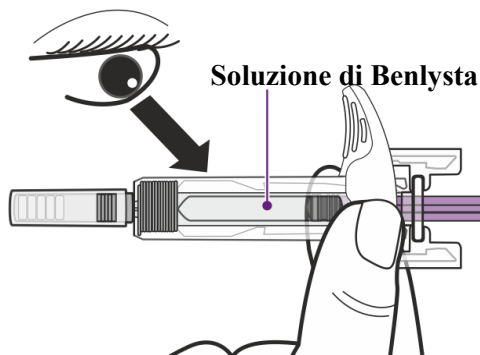


- **Non** riscaldare la siringa in nessun altro modo. Ad esempio, non scaldare in forno a microonde, in acqua calda o alla luce diretta del sole.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago durante questo passaggio.

Ispezionare la soluzione di Benlysta

- Guardare nella finestra di ispezione per controllare che la soluzione di Benlysta sia da incolore ad una colorazione giallo tenue. (*Figura 5*)
 - È normale vedere nella soluzione una o più bolle d'aria.

Figura 5



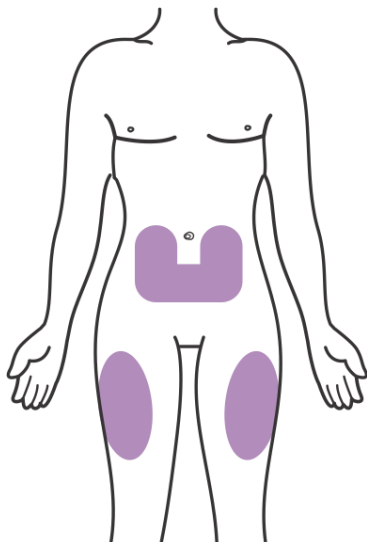
- **Non** usare se la soluzione risulta torbida, con alterazioni della colorazione o presenta particelle.

3. Scegliere e pulire la sede di iniezione

Scegliere la sede di iniezione

- Scegliere una sede di iniezione (addome o coscia) come mostrato in *Figura 6*.

Figura 6

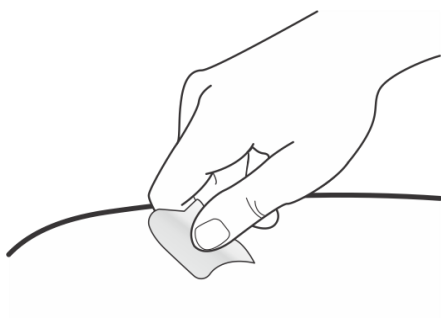


- Se sono necessarie 2 iniezioni per completare la dose, lasciare almeno 5 cm (2 pollici) tra ogni sito di iniezione se viene scelta la stessa sede.
- **Non** iniettare ogni volta esattamente nella stessa sede. Ciò per evitare l'indurimento della pelle.
- **Non** iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata o indurita.
- **Non** iniettare entro 5 cm (2 pollici) dall'ombelico.

Pulire la sede di iniezione

- Lavare le mani.
- Pulire la sede di iniezione strofinando con un tampone imbevuto di alcol (Figura 7). Lasciare che la pelle si asciughi all'aria.

Figura 7



- **Non** toccare quest'area prima di praticare l'iniezione.

4. Prepararsi per l'iniezione

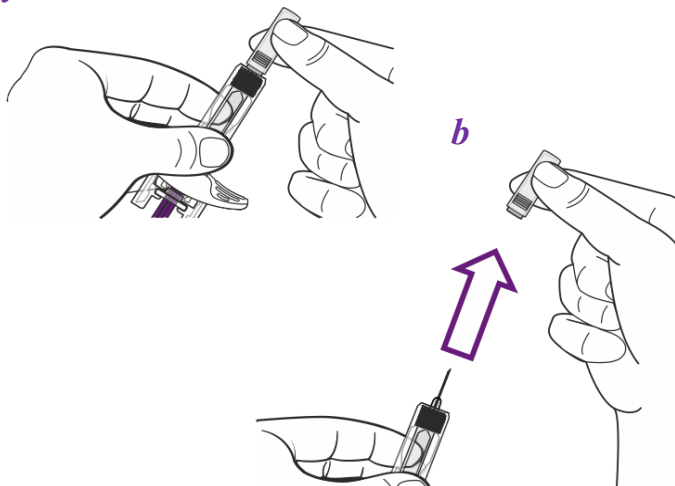
Togliere il cappuccio dell'ago

- **Non** togliere il cappuccio dell'ago fino ad immediatamente prima dell'iniezione.

- Tenere la siringa preriempita dal corpo cilindrico e con l'ago rivolto lontano da lei. (*Figura 8a*)
- Togliere il cappuccio dell'ago tirandolo dritto. (*Figura 8b*)

Figura 8

a



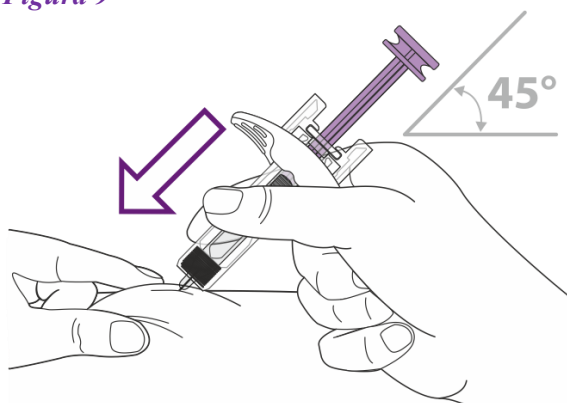
- Può vedere una goccia di liquido all'estremità dell'ago. Questo è normale.
- **Non** lasciare che l'ago tocchi alcuna superficie.
- **Non** espellere nessuna bolla d'aria dalla siringa.
- **Non** riposizionare il cappuccino dell'ago sulla siringa.

5. Iniettare Benlysta e ispezionare

Inserire l'ago

- Tenere la siringa in una mano.
- Usare la mano libera per pizzicare delicatamente la pelle attorno alla sede di iniezione. (*Figura 9*)
- Inserire tutto l'ago nell'area di pelle pizzicata con una leggera angolazione (45°), usando un movimento tipo tiro a freccette.

Figura 9

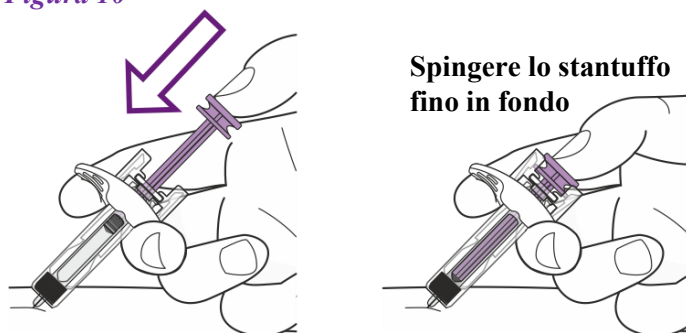


- Dopo aver inserito tutto l'ago, rilasciare la pelle pizzicata.

Completare l'iniezione

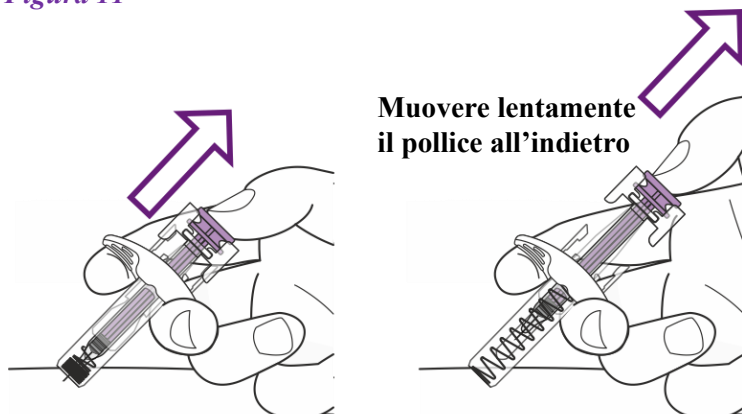
- Premere lo stantuffo fino in fondo sino ad aver iniettato tutta la soluzione. (Figura 10)

Figura 10



- Tenendo in posizione la siringa, muovere lentamente il pollice all'indietro, lasciando che lo stantuffo si sollevi (Figura 11).
- L'ago automaticamente si solleverà nel proteggi-ago.

Figura 11



Ispezionare la sede di iniezione

Può essere presente una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione.

- Se necessario, premere un batuffolo di cotone o una garza sulla sede di iniezione.
- **Non** strofinare la sede di iniezione.

6. Eliminazione della siringa usata

Eliminazione della siringa usata

- Gettare la siringa usata ed il cappuccio dell'ago in un contenitore con coperchio a tenuta.
- Chiedere al medico o al farmacista le istruzioni su come smaltire appropriatamente la siringa usata o il contenitore delle siringhe usate.
- **Non** riciclare o gettare la siringa usata, o il contenitore delle siringhe usate, nei rifiuti domestici.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

belimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Benlysta e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Benlysta
3. Come usare Benlysta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Benlysta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Benlysta e a che cosa serve

Benlysta per infusione è un medicinale utilizzato per trattare il lupus (lupus eritematoso sistemico, LES) negli adulti e nei bambini (di età pari o superiore a 5 anni) la cui malattia è ancora altamente attiva nonostante il trattamento standard. Benlysta è anche utilizzato, in associazione ad altri medicinali, per trattare gli adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con nefrite lupica attiva (infiammazione renale legata al lupus).

Il lupus è una malattia nella quale il sistema immunitario (il sistema che combatte le infezioni) attacca le cellule e i tessuti del proprio organismo, causando infiammazione e danno agli organi. Può interessare quasi ogni organo del corpo e si ritiene che sia coinvolto un tipo di globuli bianchi del sangue, chiamati cellule B.

Benlysta contiene **belimumab** (un anticorpo monoclonale). Questo riduce il numero delle cellule B nel sangue bloccando l'azione del BLYS, una proteina che aiuta le cellule B a vivere più a lungo e che è presente in quantità elevate nelle persone affette da lupus.

Le saranno somministrati sia Benlysta sia il suo usuale trattamento per il lupus.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Benlysta

Non riceva Benlysta

- se è **allergico** al belimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6)

➔ **Verifichi con il medico** se questo può riguardarla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le sia somministrato Benlysta

- se ha un'**infezione** in corso o da lungo tempo o è spesso soggetto a infezioni (*vedere paragrafo 4*). Il medico deciderà se le può essere somministrato Benlysta
- se sta programmando **una vaccinazione** o è stato vaccinato negli ultimi 30 giorni. Alcuni vaccini non devono essere somministrati immediatamente prima o durante il trattamento con Benlysta
- se il lupus **interessa il sistema nervoso**
- se è **HIV positivo** o ha **bassi livelli di immunoglobuline**
- se ha, o ha avuto, **l'epatite B o C**
- se ha avuto un **trapianto d'organo** o un **trapianto di midollo** o di **cellule staminali**
- se ha avuto un **tumore**.
- se ha sviluppato una **grave eruzione cutanea** o **desquamazione della pelle**, **vescicole e/o ulcere della bocca** dopo l'uso di Benlysta.

➔ **Informi il medico** se uno qualsiasi di questi casi può riguardarla

Depressione e suicidio

Ci sono state segnalazioni di depressione, pensieri di suicidio e tentativi di suicidio, incluso suicidio, durante il trattamento con Benlysta. Informi il medico se ha manifestato queste condizioni precedentemente. Se in qualsiasi momento avverte la comparsa o il peggioramento dei sintomi:

➔ **Si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.**

Se si sente depresso o pensa di farsi del male o di suicidarsi, può trovare utile parlarne con un parente o un amico stretto e chiedere loro di leggere questo foglio. Può chiedere loro di dirle se sono preoccupati dei cambiamenti del suo umore o comportamento.

Reazioni cutanee gravi

Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica sono state segnalate in associazione al trattamento con Benlysta.

➔ **Smetta di usare Benlysta e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi descritti nel paragrafo 4.**

Faccia attenzione ai sintomi importanti

Le persone che assumono medicinali che influenzano il sistema immunitario possono essere a maggiore rischio di infezioni, inclusa un'infezione del cervello rara ma grave chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).

➔ **Legga le informazioni “Aumento del rischio di infezione del cervello” al paragrafo 4 di questo foglio.**

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, l'operatore sanitario deve registrare il numero di lotto di Benlysta nella cartella del paziente. Lei potrebbe anche prendere nota di questa informazione nel caso le venga chiesta in futuro.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è destinato all'impiego nei:

- bambini di età inferiore ai 5 anni con LES
- bambini e adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) con nefrite lupica attiva.

Altri medicinali e Benlysta

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se è in trattamento con medicinali che hanno effetti sul sistema immunitario, tra cui qualsiasi medicinale che agisce sulle cellule B (utilizzato per trattare i tumori o le malattie infiammatorie).

L'associazione di questi medicinali con Benlysta può rendere il sistema immunitario meno efficace. Questo può aumentare il rischio di un'infezione grave.

Gravidanza e allattamento

Contraccezione per le donne che potrebbero rimanere incinte

- **Usi un metodo contraccettivo efficace** mentre è in trattamento con Benlysta e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Benlysta non è di solito raccomandato se lei è in gravidanza.

- **Informi il medico se è in corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Il medico deciderà se le può essere somministrato Benlysta.
- **Se lei inizia una gravidanza durante il trattamento con Benlysta**, informi il medico.

Allattamento

- **Informi il medico se sta allattando con latte materno.** È probabile che Benlysta possa passare nel latte materno. Il medico discuterà con lei se deve interrompere il trattamento con Benlysta mentre sta allattando con latte materno o se deve interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Benlysta può avere effetti indesiderati che possono ridurre la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Benlysta contiene polisorbato 80

Benlysta 120 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 80 in ogni flaconcino.

Benlysta 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: questo medicinale contiene 2,0 mg di polisorbato 80 in ogni flaconcino.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino avete allergie note.

Benlysta contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. Tuttavia, prima della somministrazione a lei o al suo bambino, Benlysta viene miscelato con una soluzione contenente sodio. Parli con il medico se lei o il suo bambino state seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come usare Benlysta

Un infermiere o un medico le somministreranno Benlysta in una vena come fleboclisi (per infusione endovenosa) della durata di un'ora.

Adulti e bambini (di età pari o superiore ai 5 anni)

Il medico deciderà la dose corretta sulla base del peso corporeo. La dose raccomandata è di 10 mg per ciascun chilogrammo (kg) di peso corporeo.

Benlysta le sarà somministrato il primo giorno di trattamento, poi di nuovo dopo 14 e 28 giorni. In seguito, Benlysta è somministrato di solito una volta ogni 4 settimane.

Medicinali dati prima dell'infusione

Il medico può decidere di darle, prima di Benlysta, medicinali che aiutano a ridurre qualsiasi reazione da infusione. Questi possono includere un tipo di medicinale chiamato antistaminico e un medicinale per prevenire una temperatura corporea elevata. Lei sarà attentamente controllato e se avrà qualsiasi reazione, questa sarà trattata.

Interruzione del trattamento con Benlysta

Il medico deciderà se è necessario che lei interrompa il trattamento con Benlysta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di usare Benlysta e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno dei seguenti sintomi di una grave reazione cutanea:

- chiazze rossastre sul tronco, le chiazze sono macchie simili a bersagli o circolari, spesso con vescicole nel centro, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica). Questi effetti indesiderati sono stati segnalati con una frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Reazioni allergiche — cerchi immediatamente assistenza medica

Benlysta può causare una reazione da infusione o una reazione allergica (*ipersensibilità*). Queste reazioni sono effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10. Possono occasionalmente (non comuni, possono interessare fino a 1 persona su 100) essere gravi e possono essere pericolose per la vita. Queste reazioni gravi si presentano più probabilmente il giorno del primo o del secondo trattamento con Benlysta, ma possono essere ritardate e verificarsi vari giorni dopo.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere o vada al pronto soccorso del più vicino ospedale se lei presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di una reazione allergica o correlata all'infusione:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua
- sibili respiratori, difficoltà nel respirare o respiro corto
- eruzione cutanea
- rigonfiamenti con prurito o orticaria

Raramente, reazioni avverse meno gravi si possono verificare con Benlysta anche più tardi, generalmente 5-10 giorni dopo l'infusione. Queste includono sintomi quali eruzione cutanea, nausea, stanchezza, dolori muscolari, mal di testa e/o gonfiore del viso.

Se presenta questi sintomi, in particolare se ne presenta due o più insieme:

→ informi il medico o l'infermiere.

Infezioni

Benlysta può rendere più probabile che lei contragga infezioni, incluse infezioni delle vie urinarie e respiratorie, i bambini più piccoli possono essere a maggior rischio. Queste sono molto comuni e possono interessare più di 1 persona su 10. Alcune infezioni possono essere gravi e possono causare morte con frequenza non comune.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di infezione:

- febbre e/o brividi
- tosse, problemi di respirazione
- diarrea, vomito

- sensazione di bruciore al passaggio dell'urina; urinare spesso
 - pelle calda, arrossata o dolente o piaghe sul corpo.
- ➔ **Informi immediatamente il medico o l'infermiere.**

Depressione e suicidio

Ci sono state segnalazioni di depressione, pensieri di suicidio e tentativi di suicidio durante il trattamento con Benlysta. La depressione può colpire fino a 1 persona su 10, i pensieri di suicidio e i tentativi di suicidio possono riguardare fino a 1 persona su 100. Se si sente depresso, pensa di farsi del male o ha altri pensieri angoscianti oppure se è depresso e nota di sentirsi peggio o compaiono nuovi sintomi:

➔ **Si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.**

Aumento del rischio di infezione del cervello

I medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, quali Benlysta, possono metterla a maggior rischio di contrarre una infezione del cervello rara ma grave e pericolosa per la vita chiamata *leucoencefalopatia multifocale progressiva* (PML).

I **sintomi** della PML includono:

- perdita della memoria,
 - difficoltà a pensare,
 - difficoltà a parlare o camminare,
 - perdita della vista
- ➔ **Informi immediatamente il medico** se presenta uno qualsiasi di questi sintomi o problemi simili che sono durati per diversi giorni.

Se presentava già questi sintomi prima di iniziare il trattamento con Benlysta:

➔ **Informi immediatamente il medico** se nota qualsiasi cambiamento di questi sintomi.

Altri possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- infezioni batteriche (*vedere "Infezioni", sopra*)

Effetti indesiderati comuni

Questi possono interessare **fino a 1 persona su 10**:

- temperatura alta o febbre
- prurito, rigonfiamenti (orticaria), eruzione cutanea
- riduzione del numero dei globuli bianchi (visibile dagli esami del sangue)
- infezione a naso, gola o pancia
- dolore alle mani o ai piedi
- emicrania
- nausea, diarrea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Benlysta

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Benlysta

- Il principio attivo è belimumab.
Ogni flaconcino da 5 mL contiene 120 mg di belimumab.
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 400 mg di belimumab.
Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 80 mg di belimumab per mL.
- Gli eccipienti sono acido citrico monoidrato (E 330), sodio citrato (E 331), saccarosio e polisorbato 80 (E 433). Vedere paragrafo 2 per ulteriori informazioni sul contenuto di polisorbato 80 e sodio.

Descrizione dell'aspetto di Benlysta e contenuto della confezione

Benlysta è fornito come una polvere per soluzione per infusione di colore da bianco a biancastro, in un flaconcino di vetro con un tappo di gomma siliconato e sigillo di alluminio a strappo.

In ciascuna confezione è contenuto 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso e la manipolazione - ricostituzione, diluizione e somministrazione

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

1) Come ricostituire Benlysta

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in condizioni asettiche.

Lasciar intiepidire il flaconcino a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) per 10-15 minuti.

Per la ricostituzione e la diluizione, si raccomanda di utilizzare aghi da 21-25 gauge nella perforazione del tappo del flaconcino.

ATTENZIONE: i flaconcini da 5 mL e 20 mL sono ricostituiti con differenti volumi di diluente, vedere di seguito:

Flaconcino da 120 mg

Il flaconcino monouso da 120 mg di Benlysta è ricostituito con 1,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione finale di 80 mg/mL di belimumab.

Flaconcino da 400 mg

Il flaconcino monouso da 400 mg di Benlysta è ricostituito con 4,8 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione finale di 80 mg/mL di belimumab.

Quantitativo di Benlysta	Dimensione del flaconcino	Volume del diluente	Concentrazione finale
120 mg	5 mL	1,5 mL	80 mg/mL
400 mg	20 mL	4,8 mL	80 mg/mL

Il getto dell'acqua per preparazioni iniettabili deve essere diretto verso la parete del flaconcino per minimizzare la formazione di schiuma. Ruotare delicatamente il flaconcino per 60 secondi. Consentire al flaconcino di stabilizzarsi a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) durante la ricostituzione, ruotando delicatamente il flaconcino per 60 secondi ogni 5 minuti fino a quando la polvere non è disciolta. Non agitare. La ricostituzione si completa generalmente entro 10-15 minuti dopo l'aggiunta dell'acqua, ma può impiegare fino a 30 minuti. Proteggere la soluzione ricostituita dalla luce solare.

Se si usa un dispositivo per la ricostituzione meccanica per ricostituire Benlysta, non si devono superare i 500 giri al minuto e il flaconcino deve essere ruotato per non più di 30 minuti.

2) Prima di diluire Benlysta

Una volta completata la ricostituzione, la soluzione deve essere opalescente, da incolore a giallo pallido e senza particelle. Tuttavia, piccole bolle d'aria sono attese e sono accettabili.

Flaconcino da 120 mg

Dopo ricostituzione, un volume di 1,5 mL (corrispondente a 120 mg di belimumab) può essere prelevato da ogni flaconcino da 5 mL.

Flaconcino da 400 mg

Dopo ricostituzione, un volume di 5 mL (corrispondente a 400 mg di belimumab) può essere prelevato da ogni flaconcino da 20 mL.

3) Come diluire la soluzione per infusione

Il medicinale ricostituito è diluito a 250 mL con una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9 %) o da 4,5 mg/mL (0,45 %) oppure una soluzione per infusione di Ringer lattato. Per i pazienti di peso pari o inferiore a 40 kg, si può prendere in considerazione l'impiego delle sacche infusionali da 100 mL di questi diluenti, posto che la concentrazione risultante di belimumab nella sacca infusionale non superi i 4 mg/mL.

Soluzioni per via endovenosa di glucosio 5 % non sono compatibili con Benlysta e non devono essere usate.

Da una sacca o flacone da 250 mL (o 100 mL) di una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9 %) o da 4,5 mg/mL (0,45 %) oppure di una soluzione per infusione di Ringer lattato, prelevare ed eliminare un volume uguale al volume della soluzione ricostituita di Benlysta necessaria per la dose del paziente. Aggiungere poi il volume richiesto della soluzione ricostituita di Benlysta nella sacca infusionale o nel flacone. Capovolgere delicatamente la sacca o il flacone per miscelare la soluzione. Qualsiasi soluzione non utilizzata nei flaconcini deve essere eliminata.

Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione di Benlysta per la presenza di materiale particolato o di cambiamento di colore. Eliminare la soluzione se si osserva qualsiasi materiale particolato o cambiamento di colore.

La soluzione ricostituita, se non utilizzata immediatamente, deve essere protetta dalla luce solare diretta e conservata in frigorifero a 2°C - 8°C.

Le soluzioni diluite in una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9 %) o da 4,5 mg/mL (0,45 %) oppure in una soluzione per infusione di Ringer lattato possono essere conservate a temperatura da 2°C a 8°C o a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C).

Il tempo totale dalla ricostituzione di Benlysta al completamento dell'infusione non deve superare 8 ore.

4) Come somministrare la soluzione diluita

Benlysta deve essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 1 ora.

Benlysta non deve essere somministrato per infusione nella stessa linea endovenosa in concomitanza con altri agenti.

Non sono state osservate incompatibilità tra Benlysta e sacche di polivinilcloruro o poliolefina.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del PRAC relativa alla relazione finale dello studio PASS non interventistico imposto per i medicinali sopra menzionati, le conclusioni scientifiche del CHMP sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili relativi al rapporto finale dello studio PASS, il PRAC ha concluso che fosse necessario modificare le informazioni sul prodotto e le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusa la rimozione della dicitura relativa al monitoraggio addizionale e del triangolo nero dalle informazioni sul prodotto, nonché delle informazioni relative allo studio PASS dall'allegato II.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche formulate dal PRAC.

Motivazioni alla base della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative ai risultati dello studio per i medicinali sopra menzionati, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio di questi medicinali rimanga invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP ritiene pertanto che i termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali sopra menzionati debbano essere modificati.