

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg belimumabo.

Belimumabas yra žmogaus IgG1 λ monokloninis antikūnas, pagamintas žinduolių ląstelių linijoje (NS0), taikant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviena užpildytame švirkštiklyje yra 0,1 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (injekcinis tirpalas).

Skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio *pH* lygus 6, o osmolališkumas – 270–320 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Benlysta skirtas kaip papildomas gydymas 5 metų ir vyresniems pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) su teigiamu autoantikūnų mėginiu ir, kuriems nepaisant standartinio gydymo, ligos aktyvumas yra labai didelis (t. y. aptinkami antikūnai prieš dsDNR ir mažai komplemento) (žr. 5.1 skyrių).

Benlysta skirtinas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, vartojant kartu su fonine imunosupresine terapija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Benlysta pradėti ir prižiūrėti turi kompetentingas gydytojas, turintis SRV diagnostavimo ir gydymo patirties. Pirmąją Benlysta injekciją po oda rekomenduojama suleisti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui aplinkoje, kurioje, prireikus, yra pakankamai galimybių suteikti kvalifikuotą pagalbą, pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms. Sveikatos priežiūros specialistas turi tinkamai apmokyti suleidimo po oda metodikos ir išmokyti atpažinti padidėjusio jautrumo reakcijų požymius bei simptomus (žr. 4.4 skyrių). Pacientas gali susileisti Benlysta pats arba pacientui Benlysta gali suleisti jį prižiūrintis asmuo po to, kai sveikatos priežiūros specialistas nusprendžia, kad tai yra tinkama.

Jaunesniems kaip 10 metų pacientams Benlysta turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas arba apmokytas globėjas.

Dozavimas

SRV

Reikia nuolat vertinti paciento būklę. Jeigu po 6 gydymo mėnesių ligos kontrolė nepagerėja, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą Benlysta.

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra 200 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Dozuojama neatsižvelgiant į kūno masę (žr. 5.2 skyrių).

Vaikams ir paaugliams (5 metų ir vyresniems, bet jaunesniems kaip 18 metų)

Rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti po oda, priklauso nuo kūno masės (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kūno masė	Rekomenduojama dozė
≥ 50 kg	200 mg vieną kartą kas savaitę
Nuo 30 iki < 50 kg	200 mg kas 10 dienų
Nuo 15 iki < 30 kg	200 mg kas 2 savaites

Nefritas sergant vilklige

Suaugusiesiems

Rekomenduojamas dozavimo planas pradedant gydyti Benlysta pacientus, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige: 400 mg dozė (dvi injekcijos po 200 mg) vieną kartą per savaitę. Suleidus 4 dozes, toliau leidžiama po 200 mg vieną kartą per savaitę. Tęsiant pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, gydymą Benlysta, rekomenduojama dozė yra 200 mg vieną kartą per savaitę. Benlysta turi būti vartojamas kartu su kortikosteroidais ir mikofenolatu ar ciklofosfamidu, skiriant indukcinį gydymą, arba kartu su mikofenolatu ar azatioprinu, skiriant palaikomąjį gydymą. Reikia nuolat vertinti paciento būklę.

Praleistos dozės

Praleidus dozę, rekomenduojama ją suleisti kiek galima greičiau. Vėliau pacientui ir toliau galima leisti vaistinį preparatą įprastą suleidimo dieną arba reikia pradėti vartoti vaistinį preparatą pagal naują tvarkaraštį, skaičiuojant nuo dienos, kurią buvo suleista praleistoji dozė.

Suplanuotos dozės suleidimo dienos keitimas

Jeigu pacientas nori pakeisti suplanuotą dozės suleidimo dieną, kitą dozę galima suleisti naujai pasirinktą pageidaujamą savaitės dieną. Vėliau pacientas gali tęsti gydymą pagal naują suleidimo tvarkaraštį, skaičiuojant nuo šios dienos, net jeigu dozavimo intervalas laikinai būtų trumpesnis nei įprastai.

Vaistinio preparato vartojimo į veną pakeitimas vartojimu po oda

SRV

Jeigu pacientui, kuriam diagnozuota SRV, Benlysta vartojimas į veną keičiamas vartojimu po oda, pirmąją injekciją po oda reikia suleisti praėjus 1–4 savaitėms po paskutiniosios dozės į veną suleidimo (žr. 5.2 skyrių).

Nefritas sergant vilklige

Jeigu paciento, kuriam diagnozuotas nefritas sergant vilklige, gydymas Benlysta suleidžiant į veną keičiamas vartojimu po oda, pirmąją 200 mg dozės injekciją po oda rekomenduojama suleisti praėjus 1–2 savaitėms po paskutiniosios dozės į veną suleidimo. Šį pakeitimą galima įvykdyti bet kuriuo metu po to, kai pacientui baigiamos suleisti pirmosios 2 dozės į veną (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenų apie 65 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Senyviems pacientams vartoti Benlysta reikia atsargiai. Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Belimumabo tyrimuose dalyvavo tik nedidelis skaičius SRV sergančių pacientų, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimas. Remiantis turimais duomenimis, dozės keisti pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Vis dėlto rekomenduojama atsargiai gydyti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes trūksta duomenų (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specialių Benlysta tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Nesitikima, kad prireiktų keisti dozę pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

SRV

Po oda leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 5 metų arba sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Nefritas sergant vilklige

Po oda leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Užpildytame švirkštiklyje esantį vaistinį preparatą reikia suleisti tik po oda. Rekomenduojamos suleidimo vietos yra pilvo ar šlaunų srityse. Leidžiant į tą pačią sritį, pacientui reikia patarti kiekvieną injekciją susileisti vis į kitą vietą. Jokiais atvejais vaistinio preparato negalima suleisti į vietas, kuriose yra padidėjęs odos jautrumas, yra nubrozdinimų, paraudimų ar sukietėjimų. Leidžiant 400 mg dozę toje pačioje srityje, rekomenduojama suleisti 2 atskiras 200 mg injekcijas ne arčiau kaip 5 cm (maždaug 2 colių) atstumu vieną nuo kitos.

Išsamios užpildytame švirkštiklyje esančio Benlysta suleidimo po oda instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelio pabaigoje (žr. žingsnis po žingsnio instrukcijas).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Benlysta tyrimų su toliau išvardytų grupių pacientais neatlikta, todėl nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra:

- sunki aktyvi vilkligė su centrinės nervų sistemos pažeidimu;

- ŽIV;
- praityje buvo arba šiuo metu yra hepatitas B ar C;
- hipogamaglobulinemija (IgG < 400 mg/dl) arba IgA trūkumas (IgA < 10 mg/dl);
- praityje persodintas svarbus organas, atliktas kamieninių kraujodaros ląstelių ar kaulų čiulpų persodinimas arba inkstų persodinimas.

Vartojimas kartu su į B ląsteles nukreiptu gydymu

Turimi duomenys nepatvirtina rituksimabo vartojimo kartu su Benlysta SRV sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių). Reikia būti atsargiems, jeigu Benlysta vartojamas kartu su kitokiu į B ląsteles nukreiptu gydymu.

Padidėjęs jautrumas

Leidžiant Benlysta po oda arba į veną, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, kurios gali būti sunkios ar mirtinos. Jeigu pasireiškia sunki reakcija, Benlysta vartojimą reikia pertraukti ir skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių). Padidėjusio jautrumo reakcijų rizika yra didžiausia pirmųjų dviejų dozių vartojimo metu, vis dėlto į šią riziką reikia atsižvelgti leidžiant kiekvieną dozę. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė alergija keliems vaistiniams preparatams arba reikšmingas jautrumo padidėjimas, rizika gali būti didesnė. Be to, buvo stebėtas kliniškai reikšmingų reakcijų pasikartojimas po tinkamo pradinio simptomų gydymo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pacientus reikia įspėti, kad gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos vaistinio preparato vartojimo parą arba keletą parų po pavartojimo, informuoti juos apie galimus požymius ir simptomus bei galimą jų pasikartojimą. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių simptomų. Pacientui turi būti prieinamas pakuotės lapelis. Be to, buvo stebėtos uždelsto tipo, ne ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos, kurių atveju pasireiškė tokie simptomai: išbėrimas, pykinimas, nuovargis, mialgija, galvos skausmas ir veido edema.

Remiantis vartojimo į veną klinikinių tyrimų duomenimis, pasireiškė sunkios reakcijos į infuziją arba padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, bradikardiją, hipotenziją, angioneurozinę edemą ir dusulį. Žr. Benlysta miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparato charakteristikų santrauką (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos

Dėl belimumabo veikimo mechanizmo gali padidėti infekcinių ligų, įskaitant sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltų infekcijų, pasireiškimo vilklige sergantiems suaugusiesiems ir vaikams rizika, o jaunesniems vaikams ši rizika gali būti dar didesnė. Remiantis kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis Benlysta ir placebo vartojimo grupėse buvo panašus, vis dėlto, mirtinos infekcinės ligos (pvz., pneumonija ar sepsis) dažniau pasireiškė Benlysta vartojantiems pacientams, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą Benlysta, reikia apsvastyti vakcinacijos nuo pneumokokų poreikį. Gydymo Benlysta negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis sunkiomis infekcinėmis ligomis (įskaitant sunkias lėtines infekcines ligas). Gydytojai turi būti atsargūs ir atidžiai įvertinti, ar laukiama nauda persveria riziką, skirdami Benlysta pacientams, kurie anksčiau sirgo pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis. Gydytojai turi patarti pacientams, kad atsiradus infekcinės ligos simptomų, kreiptųsi į savo sveikatos priežiūros specialistą. Pacientai, kuriems gydantis Benlysta pasireiškia infekcinė liga, turi būti atidžiai stebimi ir, atidžiai apsvarsčius, jiems gali tekti laikinai pertraukti imunosupresinį gydymą, įskaitant gydymą Benlysta, iki tol, kol infekcinė liga bus išgydyta. Benlysta vartojimo rizika pacientams, kurie serga aktyvia arba latentine tuberkulioze, nežinoma.

Depresija ir polinkis į savižudybę

Kontroliuojamųjų klinikinių vartojimo į veną ir vartojimo po oda tyrimų duomenimis, apie psichikos sutrikimus (depresiją, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį, įskaitant savižudybę) dažniau buvo pranešta pacientams vartojant Benlysta (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi įvertinti depresijos ir savižudybės riziką, atsižvelgdami į paciento medicininę istoriją ir esamą psichikos būklę prieš gydymą Benlysta ir nuolat stebėti pacientą gydymo metu. Gydytojai turi patarti pacientams (ir jų slaugytojams, jeigu tinka), kad pasireiškus naujiems arba pasunkėjus buvusiems psichikos sutrikimų simptomams, kreiptųsi į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją. Reikia apsvarstyti pacientų, kuriems tokie simptomai pasireiškė, gydymo Benlysta nutraukimo galimybę.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN), susijusius su gydymu Benlysta, kurie gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtini. Pacientus reikia informuoti apie SJS ir TEN požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Atsiradus šias reakcijas rodančių požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Benlysta vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymo būdą. Jei pacientui vartojant Benlysta pasireiškė SJS arba TEN, šiam pacientui daugiau niekada nebus galima vėl pradėti vartoti Benlysta.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Buvo pranešta apie progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus skiriant Benlysta SRV sergantiems pacientams. Gydytojai turi labai budriai reaguoti į simptomus, leidžiančius įtarti PDL, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažinimo, nervų sistemos arba psichikos sutrikimų simptomus ar požymius). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda naujų bet kurių iš šių simptomų ar požymių bei ar nesunkėja prieš gydymą buvę simptomai, ir, jeigu pasireiškia tokie simptomai ar požymiai, reikia apsvarstyti galimybę ir, atsižvelgiant į klinikines indikacijas, pacientą nukreipti neurologo konsultacijai bei imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Įtarus PDL, reikia sustabdyti imunosupresinį gydymą, įskaitant gydymą Benlysta, kol bus paneigta PDL diagnozė. Patvirtinus PDL diagnozę, imunosupresinis gydymas, įskaitant gydymą Benlysta, turi būti nutrauktas.

Imunizacija

Gyvomis vakcinomis negalima skiepyti 30 parų prieš arba kartu su Benlysta, nes nenustatytas klinikinis saugumas. Nėra duomenų, ar pacientą, kuris vartoja Benlysta, gali antriniu būdu užkrėsti asmuo, kuris paskiepytas gyva vakcina.

Dėl veikimo mechanizmo belimumabas gali keisti atsaką į imunizaciją. Tačiau nedidelės apimties tyrime vertintas imuninis atsakas į 23-valentę pneumokokinę vakciną ir nustatyta, kad SRV sergančių ir Benlysta vartojančių pacientų bendrasis imuninis atsakas į įvairius serotipus buvo panašus į tų asmenų, kurie gauna standartinį imunosupresinį gydymą vakcinacijos metu. Duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti išvadas apie atsaką į kitas vakcinas.

Riboti duomenys rodo, kad Benlysta reikšmingai neveikia gebėjimo palaikyti apsauginį imuninį atsaką į skiepijimą, kuris buvo atliktas prieš vartojant Benlysta. Subtyrimo duomenimis, nedidelei grupei pacientų, kurie anksčiau buvo paskiepyti stabligės, pneumokokų ar gripo vakcinomis, po gydymo Benlysta apsauginiai titrai išliko.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Imunomodulatoriai, įskaitant Benlysta, gali didinti piktybinių navikų riziką. Svarstant galimybę skirti gydymą Benlysta pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuota piktybinių navikų, arba tęsti gydymą tiems, kuriems atsirado piktybinis navikas, rekomenduojama būti atsargiems. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas per praėjusius 5 metus, nebuvo tirti, išskyrus sirgusius bazalinių ar plokščiųjų ląstelių odos vėžiu arba gimdos kaklelio vėžiu, kuris buvo pilnai pašalintas chirurginiu būdu ar tinkamai gydytas.

Sudėtyje yra polisorbato 80

Šiame vaistiniame preparate yra polisorbato 80 (žr. 2 skyrių), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų *in vivo* neatlikta. Padidėjus tam tikrų citokinų koncentracijoms lėtinio uždegimo atveju, yra slopinamas kai kurių CYP450 izofermentų formavimasis. Nežinoma, ar belimumabas gali būti netiesioginiu tokių citokinų moduliatoriumi. Rizikos, kad belimumabas netiesiogiai mažina CYP aktyvumą, paneigti negalima. Pradėjus arba nutraukus belimumabo vartojimą pacientams, gydomiems CYP substratais, kurių terapinis indeksas yra mažas ir dozės koreguojamos individualiai (pvz., vartojantiems varfariną), reikia apgalvotai skirti terapinę stebėseną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterų turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Benlysta metu ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutiniosios vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Duomenys apie Benlysta vartojimą nėštumo metu yra riboti. Be laukiamo farmakologinio poveikio, t. y. B ląstelių kiekio sumažėjimo, tyrimai su gyvūnais (su beždžionėmis) tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Benlysta nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda persveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar Benlysta išsiskiria į motinos pieną ir ar nurytas vaistinis preparatas absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Vis dėlto belimumabo buvo aptikta beždžionių patelių, gavusių 150 mg/kg kūno masės dozę kas 2 savaites, piene.

Kadangi motinos antikūnai (IgG) išsiskiria į motinos pieną, rekomenduojama, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Benlysta.

Vaisingumas

Duomenų apie belimumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Formalių poveikio patinų ir patelių vislumui tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į belimumabo farmakologines savybes, žalingo poveikio šiai veiklai nesitikima. Sprendžiant apie paciento gebėjimą atlikti veiklą, kurią atliekant būtinas gebėjimas priimti sprendimus ir motoriniai ar pažinimo įgūdžiai, rekomenduojama atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir nepageidaujamų reakcijų į Benlysta pobūdį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Belimumabo saugumas SRV sergantiems pacientams buvo įvertintas trijų prieš vaistinio preparato registraciją atliktų placebo kontroliuojamųjų tyrimų ir vieno vėliau atlikto regioninio placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriuose vaistinis preparatas buvo leistas į veną, vieno placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame vaistinis preparatas buvo leistas po oda, ir dviejų placebo kontroliuojamųjų vartojimo į veną tyrimų po vaistinio preparato patekimo į rinką metu. Saugumas pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, buvo įvertintas vieno placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame vaistinis preparatas buvo suleistas į veną, metu.

Toliau esančioje lentelėje pateikti duomenys, susiję su ekspozicija 674 SRV sergančių pacientų, dalyvavusių trijuose klinikiniuose tyrimuose prieš vaistinio preparato registraciją ir 470 pacientų, dalyvavusių vėliau atliktame placebo kontroliuojamame tyime, kuriems Benlysta buvo suleistas į veną (10 mg/kg kūno masės dozė per 1 valandos laikotarpį 0, 14, 28 dienomis, o vėliau – kas 28 paros iki 52 savaičių), ir ekspozicija 556 SRV sergančių pacientų, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda (200 mg dozė vieną kartą per savaitę iki 52 savaičių) organizme. Saugumo duomenys apima ir kai kurių SRV sergančių pacientų duomenis, gautus po 52-os savaitės. Duomenys atspindi papildomą ekspoziciją 224 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige ir kuriems Benlysta buvo suleistas į veną (10 mg/kg kūno masės dozė iki 104 savaičių), organizme. Taip pat įtraukti duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką.

Dauguma pacientų taip pat kartu vartojo vieną ar daugiau kitų išvardytų vaistinių preparatų SRV gydyti: kortikosteroidus, imunomodulatorius, vaistinius preparatus maliarijai gydyti, nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo.

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 84 % Benlysta gydytų pacientų ir 87 % pacientų, vartojusių placebo. Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija (≥ 5 % SRV sergančių pacientų, gydytų Benlysta kartu su standartinėmis priežiūra, ir ≥ 1 % dažniau nei vartojant placebo) buvo nosiaryklės uždegimas. Pacientų, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis gydant Benlysta buvo 7 %, o vartojant placebo – 8 %.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai (> 5 % pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige ir kurie buvo gydyti Benlysta kartu su standartinėmis priežiūra), buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo organų infekcija ir juostinė pūslelinė (*herpes zoster*). Pacientų, kurių gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis Benlysta gydytų pacientų grupėje buvo 12,9 %, o placebo gydytų pacientų grupėje – 12,9 %.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos. Gauta pranešimų apie Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN), susijusius su gydymu Benlysta (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas	$\geq 1/10$;
dažnas	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$;
nedažnas	nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$;
retas	nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$;
nežinomas	negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikiami mažėjančio sunkumo tvarka. Nurodytas didžiausias dažnis, nustatytas vartojant bet kurią vaistinio preparato formą.

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos ¹	Labai dažnas	Bakterijų sukeltos infekcinės ligos, pvz., bronchitas, šlapimo takų infekcinė liga.
	Dažnas	Virusinis gastroenteritas, faringitas, nazofaringitas, virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Leukopenija.
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos ² .
	Nedažnas	Anafilaksinė reakcija.
	Retas	Uždelsto tipo, ne ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos.
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija.
	Nedažnas	Savižudiškas elgesys, mintys apie savižudybę.
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Migrena.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Viduriavimas, pykinimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Reakcijos injekcijos vietoje ³ , dilgėlinė, išbėrimas.
	Nedažnas	Angioneurozinė edema.
	Nežinomas	Stivenso ir Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Galūnės skausmas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Su infuzija arba injekcija susijusios sisteminės reakcijos ² , karščiavimas.

¹ Daugiau informacijos žr. skyrelyje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ ir 4.4 skyriuje skyrelyje „Infekcijos“.

² „Padidėjusio jautrumo reakcijos“ apima grupę sąvokų, įskaitant anafilaksiją, ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant hipotenziją, angioneurozinę edemą, dilgėlinę ar kitokią išbėrimą, niežulį ir dusulį. „Su infuzija arba injekcija susijusios sisteminės reakcijos“ apima grupę sąvokų ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant bradikardiją, mialgiją, galvos skausmą, išbėrimą, dilgėlinę, karščiavimą, hipotenziją, hipertenziją, galvos svaigimą ir artralgią. Kadangi požymiai ir simptomai iš dalies sutampa, neįmanoma visais atvejais atskirti padidėjusio jautrumo reakcijos nuo sisteminių reakcijų, susijusių su infuzija ar injekcija.

³ Taikoma tik po oda leidžiamai formai.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateikti duomenys yra bendri trijų prieš registraciją atliktų klinikinių tyrimų, kurių metu vaistinis preparatas buvo leidžiamas į veną (tik 10 mg/kg kūno masės dozė į veną), ir po oda vartojamo vaistinio preparato klinikinio tyrimo metu gauti duomenys. Infekcinių ligų ir psichikos sutrikimų skyreliuose taip pat yra nurodyti duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką atlikto tyrimo metu.

Sisteminės reakcijos į infuziją ar injekciją ir padidėjęs jautrumas. Su infuzija ar injekcija susijusios sisteminės reakcijos ir padidėjęs jautrumas dažniausiai pasireiškė vaistinio preparato vartojimo parą, bet ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti ir praėjus kelioms paroms po dozės suleidimo. Didesnė rizika gali būti pacientams, kuriems praityje buvo pasireiškę alergijos įvairiems vaistiniams preparatams ar reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos.

Reakcijų į infuziją ir padidėjusio jautrumo reakcijų, pasireiškusių per 3 paras po infuzijos suleidimo į veną, dažnis buvo 12 % pacientų, vartojusių Benlysta, grupėje ir 10 % placebo grupėje, dėl to prirėkė visam laikui nutraukti gydymą atitinkamai 1,2 % ir 0,3 % pacientų.

Sisteminų reakcijų ir padidėjusio jautrumo reakcijų po injekcijos dažnis per 3 paras po suleidimo po oda buvo 7 % Benlysta grupėje ir 9 % placebo grupėje. Buvo pranešta, kad kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos, susijusios su Benlysta suleidimu po oda, dėl kurių prirėkė visam laikui nutraukti gydymą, pasireiškė 0,2 % Benlysta vartojusių pacientų ir nei vienam pacientui, vartojusiam placebo.

Infekcinės ligos. Infekcinių ligų bendras dažnis prieš registraciją atliktų vartojimo į veną ir vartojimo po oda SRV tyrimų metu abiejose grupėse (ir vartojusių Benlysta, ir vartojusių placebo) buvo 63 %. Infekcinės ligos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 3 % Benlysta vartojusių pacientų ir ne mažiau kaip 1 % dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, buvo virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas ir bakterijų sukelta šlapimo takų infekcinė liga. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo 5 % abiejų grupių pacientų (ir vartojusių Benlysta, ir vartojusių placebo). Sunkiomis sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcinėmis ligomis sirgo, atitinkamai, 0,4 % ir 0 % šių pacientų. Infekcinėmis ligomis, dėl kurių teko nutraukti gydymą vaistiniu preparatu, sirgo 0,7 % Benlysta vartojusių pacientų ir 1,5 % pacientų, vartojusių placebo. Kai kurios infekcinės ligos buvo sunkios arba mirtinos.

Informaciją apie infekcines ligas, pasireiškusias vaikų populiacijos pacientams, sergantiems SRV, žr. toliau esančiame skyrelyje „Vaikų populiacija“.

Remiantis nefrito sergant vilklige tyrimo duomenimis, pacientams buvo skirta foninė standartinė terapija (žr. 5.1 skyrių) ir bendras infekcijų dažnis Benlysta gydytų pacientų grupėje buvo 82 %, palyginti su 76 % pacientų, vartojusių placebo, grupėje. Sunkios infekcijos pasireiškė 13,8 % Benlysta gydytų pacientų ir 17,0 % pacientų, vartojusių placebo. Mirtinos infekcijos pasireiškė 0,9 % (2 iš 224) Benlysta gydytų pacientų ir 0,9 % (2 iš 224) pacientų, vartojusių placebo.

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, 52 savaites trukusio saugumo gydant SRV stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką tyrimo (BEL115467), kurio metu buvo įvertintas suaugusiųjų mirtingumas ir specifiniai nepageidaujami reiškiniai, duomenimis, sunkios infekcinės ligos buvo diagnozuotos 3,7 % Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė į veną) vartojančių pacientų, palyginti su 4,1 % pacientų, kurie vartojo placebo. Vis dėlto, mirtinomis infekcinėmis ligomis (pvz., pneumonija ir sepsiu) sirgo 0,45 % (9 iš 2 002) Benlysta gydytų pacientų, palyginti su 0,15 % (3 iš 2 001) pacientų, vartojusių placebo, o mirtingumas nuo visų priežasčių buvo atitinkamai 0,50 % (10 iš 2 002), palyginti su 0,40 % (8 iš 2 001). Dauguma mirtinų infekcinių ligų pasireiškė per pirmąsias 20 gydymo Benlysta savaites.

Psichikos sutrikimai. Prieš vaistinio preparato registraciją atliktų SRV klinikinių tyrimų, kuriuose vaistinis preparatas buvo leistas į veną, duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 1,2 % (8 iš 674) pacientų, vartojančių Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė, ir 0,4 % (3 iš 675) pacientų, vartojančių placebo. Sunki depresija pasireiškė 0,6 % (4 iš 674) pacientų, vartojančių Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė, ir 0,3 % (2 iš 675) pacientų, vartojančių placebo. Buvo du savižudybės atvejai Benlysta gydytų pacientų grupėje (įskaitant vieną atvejį, kuriuo buvo vartota Benlysta 1 mg/kg kūno masės dozė).

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikto SRV tyrimo duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 1,0 % (20 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir 0,3 % (6 iš 2 001 pacientų, vartojančių placebo). Sunki depresija pasireiškė 0,3 % (7 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir < 0,1 % (1 iš 2 001) pacientų, vartojančių placebo. Bendrai sunkūs savižudiškų minčių arba savižudiško elgesio ar savęs sužalojimo be savižudiškų ketinimų reiškiniai buvo stebėti 0,7 % (15 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir 0,2 % (5 iš 2 001) placebo grupės pacientų. Pranešimų apie savižudybės atvejus kurioje nors grupėje negauta.

Pirmiau nurodytuose SRV gydymo leidžiant į veną tyimuose nebuvo išskirti pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškusių psichikos sutrikimų.

SRV gydymo leidžiant po oda klinikinio tyrimo, į kurį nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškusių psichikos sutrikimų, duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 0,2 % (1 iš 556) pacientų, vartojančių Benlysta, ir nei vienam placebo vartojusiam pacientui. Pranešimų apie sunkius su depresija susijusius reiškinius arba savižudybės atvejus kurioje nors grupėje negauta.

Leukopenija. Leukopenijos, apie kurias buvo pranešta kaip apie nepageidaujamą reiškinį, buvo diagnozuotos 3 % Benlysta vartojusių SRV sergančių pacientų ir 2 % placebo vartojusių pacientų.

Reakcijos injekcijos vietoje. Remiantis SRV gydymo leidžiant po oda tyrimo duomenimis, reakcijos injekcijos vietoje Benlysta ar placebo vartojusiems pacientams pasireiškė atitinkamai 6,1 % (34 iš 556) ir 2,5 % (7 iš 280) dažnumu. Šios reakcijos injekcijos vietoje (dažniausiai skausmas, paraudimas, hematoma, niežėjimas ir sukietėjimas) buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Gydymo dėl jų nutraukti dažniausiai neprireikė.

Vaikų populiacija

Duomenys apie vaikų populiacijos pacientams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas yra pagrįsti vieno tyrimo, kurio metu vaistinis preparatas buvo suleistas po oda, ir vieno tyrimo, kurio metu vaistinis preparatas buvo suleistas į veną, duomenimis.

Remiantis 52 savaitių trukmės atviru būdu atlikto tyrimo, kurio metu 25 SRV sergantiems vaikų populiacijos pacientams (nuo 10 iki 17 metų amžiaus) po oda buvo suleistas Benlysta ir ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų (200 mg dozė pagal kūno masę nustatytu dozavimo intervalu, kartu skiriant pagrindinį gydymą), duomenimis, saugumo vaikų populiacijos pacientams, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda, duomenys atitiko žinomus belimumabo saugumo duomenis.

Remiantis 52 savaitių trukmės placebo kontroliuojamojo tyrimo, kurio metu 53 SRV sergantys pacientai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus) buvo gydyti Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė buvo suleista į veną 0, 14 ir 28 paromis, o vėliau – kas 28 paras, kartu skiriant pagrindinį gydymą), duomenimis, naujų saugumo signalų vaikų populiacijoje (12 metų ir vyresnių pacientų grupėje, n = 43) nepastebėta. Saugumo jaunesniems kaip 12 metų vaikams duomenų yra nedaug (n = 10).

Infekcijos

5–11 metų grupė: buvo pranešta, kad infekcijos buvo diagnozuotos 8 iš 10 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 3 iš 3 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo, o sunkios infekcijos – 1 iš 10 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 2 iš 3 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo (žr. 4.4 skyrių). 12–17 metų grupė: buvo pranešta, kad infekcijos buvo diagnozuotos 22 iš 43 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 25 iš 37 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo, o sunkios infekcijos – 3 iš 43 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 3 iš 37 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo. Atviru būdu atliktos pratęsimo fazės metu buvo užregistruotas vienas mirtinos infekcijos atvejis pacientui, kuriam Benlysta buvo leidžiamas į veną.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinė Benlysta perdozavimo patirtis yra ribota. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta perdozavimo atveju, atitiko tas, kurių tikimasi vartojant belimumabą.

Žmonėms infuzijos būdu į veną pavartojus dvi iki 20 mg/kg kūno masės dozes su 21 dienos pertrauka, nepageidaujamos reakcijos nebuvo dažnesnės ar sunkesnės, palyginti su 1, 4 ar 10 mg/kg kūno masės dozių vartojimu.

Atsitiktinai vaistinio preparato perdozavę pacientai turi būti atidžiai stebimi ir, jeigu reikia, jiems turi būti skiriamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG04.

Veikimo mechanizmas

Belimumabas yra tirpiajam žmogaus B limfocitus stimuliuojančiam baltymui (BLyS, dar vadinamam BAFF ir TNFSF13B) specifinis žmogaus IgG1 λ monokloninis antikūnas. Belimumabas neleidžia tirpiajam BLyS (B ląstelių išlikimo faktoriui) prisijungti prie jo receptorių, esančių ant B ląstelių. Belimumabas tiesiogiai neprisijungia prie B ląstelių, bet prisijungdamas prie BLyS, belimumabas slopina B ląstelių, įskaitant autoreaktyviųjų B ląstelių, išlikimą ir mažina B ląstelių diferenciaciją į imunoglobuliną gaminančias plazmines ląsteles.

Pacientų, sergančių SRV ir kitomis autoimuninėmis ligomis, organizme BLyS titrai padidėja. BLyS titrai plazmoje susiję su SRV ligos aktyvumu. Santykinė BLyS titrų reikšmė SRV patologinei fiziologijai iki galo neišaiškinta.

Farmakodinaminis poveikis

Benlysta vartojančių SRV sergančių pacientų IgG koncentracijų mediana 52-ąją savaitę sumažėjo 11 %, palyginti su 0,7 % padidėjimu placebo vartojantiems pacientams.

Antikūnų prieš dsDNR titrų, 52-ą savaitę išmatuotų pacientams, kurių organizme prieš pradedant tyrimą buvo aptikti antikūnai prieš dsDNR, mediana vartojant Benlysta sumažėjo 56 %, palyginti su 41 % vartojant placebo. 18 % Benlysta gydytų pacientų, kurių organizme prieš pradedant tyrimą buvo aptikti antikūnai prieš dsDNR, 52-ąją savaitę antikūnų prieš dsDNR neaptikta, palyginti su 15 % placebo vartojančių pacientų.

Tiriant SRV sergančius pacientus, kurių organizme buvo mažai komplemento, normalūs C3 ir C4 titrai 52-ąją savaitę buvo nustatyti atitinkamai 42 % ir 53 % Benlysta vartojusių pacientų bei atitinkamai 21 % ir 20 % placebo vartojusių pacientų.

Benlysta reikšmingai sumažina kraujotakoje esančių visų, pereinamųjų, naiviųjų ir SRV B ląstelių, o taip pat plazmocitų kiekį 52-ąją savaitę. Naiviųjų ir pereinamųjų B ląstelių, o taip pat SRV B ląstelių pogrupio

sumažėjimas anksčiausiai buvo pastebėtas 8-ąją savaitę. Atminties ląstelių iš pradžių padaugėjo, o vėliau jų kiekis palaipsniui sumažėjo iki pradinio 52-ąją savaitę.

B ląstelių ir IgG atsakas į ilgalaikį gydymą į veną vartojamu Benlysta buvo įvertintas nekontroliuojamojo tęstinio SRV tyrimo metu. Po 7 su puse metų gydymo (įskaitant 72 pagrindinio tyrimo savaites) buvo stebėtas žymus pastovus įvairių pogrupių B ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio naiviųjų B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana buvo 87 %, atminties B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana buvo 67 %, aktyvintųjų B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana buvo 99 %, o plazmocitų kiekio sumažėjimo mediana buvo 92 % po ilgesnio kaip 7 metų gydymo. IgG koncentracijų sumažėjimo mediana po maždaug 7 metų buvo 28 %, o 1,6 % tiriamųjų IgG koncentracijos sumažėjo iki mažesnių kaip 400 mg/dl koncentracijų. Pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius dažnis gydymo kurso metu dažniausiai nekito arba mažėjo.

Remiantis pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, duomenimis, po gydymo Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė į veną) arba placebo buvo stebėtas IgG koncentracijų serume padidėjimas, kuris buvo susijęs su proteinurijos sumažėjimu. Kaip ir tikėtasi, atsižvelgiant į žinomą belimumabo veikimo mechanizmą, Benlysta grupėje, palyginti su placebo, buvo stebėtas mažesnis IgG koncentracijų serume padidėjimas. IgG koncentracijos procentinio padidėjimo 104-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, mediana buvo 17 % leidžiant Benlysta ir 37 % vartojant placebo. Stebėti autoantikūnų kiekio sumažėjimas, komplemento padaugėjimas ir bendro cirkuliuojančių B ląstelių kiekio bei B ląstelių pogrupių kiekio sumažėjimas atitiko SRV tyrimų duomenis.

Vieno vartojimo į veną tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai (6–17 metų amžiaus), ir vieno vartojimo po oda tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai (10–17 metų amžiaus), duomenimis, farmakodinaminis atsakas atitiko suaugusiųjų duomenis.

Imunogeniškumas

Vartojimo po oda tyrimo metu buvo ištirti 550 suaugusių pacientų, sergančių SRV, serumo mėginiai ir gydymo metu arba po gydymo 200 mg belimumabo doze po oda antikūnų prieš belimumabą nenustatyta. Remiantis nefrito sergant vilklige tyrimo, kurio metu Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė į veną buvo suleista 224 suaugusiems pacientams, duomenimis, antikūnų prieš belimumabą neaptikta.

Vieno vartojimo į veną tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys 6–17 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientai (n = 53), ir vieno vartojimo po oda, kuriame dalyvavo SRV sergantys 10–17 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientai (n = 25), duomenimis, nė vienam pacientui nesusiformavo antikūnų prieš belimumabą.

Klinikinis efektyvumas ir saugumas

SRV

Injekcija po oda

Po oda leidžiamo Benlysta veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo 52 savaitių trukmės III fazės tyrimo (HGS1006-C1115; BEL112341), kuriame dalyvavo 836 suaugę pacientai, kuriems pagal Amerikos reumatologijos kolegijos klasifikacijos kriterijus kliniškai buvo diagnozuota SRV, metu. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie patikros metu sirgo aktyvia SRV, apibūdinama ≥ 8 balais pagal *SELENA-SLEDAI* (*SELENA* = angl. *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* – nacionalinis estrogenų saugumo įvertinimas sisteminė raudonąja vilklige sergantiems pacientams; *SLEDAI* = angl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* – sisteminės raudonosios vilkligės ligos aktyvumo indeksas) ir buvo nustatyti antikūnai prieš branduolį (APB arba prieš dsDNA) (APB titrai $\geq 1:80$ ir [arba] aptikti antikūnai prieš dsDNA [≥ 30 vienetų/ml]). Pacientams buvo skirtas pastovus SRV gydymo planas (standartinė priežiūra), pagal kurį buvo vartojami bet kurie iš šių vaistinių preparatų (po vieną arba deriniais): kortikosteroidai, vaistiniai preparatai maliarijai gydyti, NVNU arba kiti imunosupresantai. Pacientai, kurie sirgo sunkia aktyvia vilklige su centinės nervų sistemos pažeidimu arba sunkiu su aktyvia vilklige susijusiu nefritu, į tyrimą nebuvo įtraukiami.

Šis tyrimas buvo atliktas JAV, Pietų Amerikoje, Europoje ir Azijoje. Pacientų amžiaus mediana buvo 37 metai (kitimo sritis – nuo 18 iki 77 metų) ir daugumą jų (94 %) buvo moterys. Foniniam gydymui buvo

virtoti kortikosteroidai (86 %; > 7,5 mg prednizono ekvivalentų per parą 60 %), imunosupresantai (46 %) ir vaistiniai preparatai maliarijai gydyti (69 %). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu santykiu 2:1 buvo paskirta virtoti 200 mg belimumabo dozė arba placebo, suleidžiant po oda vieną kartą per savaitę 52 savaites.

Tyrimo pradžioje 62,2 % pacientų buvo nustatytas didelis ligos aktyvumas (≥ 10 balų pagal *SELENA SLEDAI*), 88 % pacientų buvo nustatyta gleivinių ir odos, 78 % – griaučių raumenų, 8 % – kraujo, 12 % – inkstų ir 8 % – kraujagyslių pažeida.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė vertinamoji baigtis (SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas), apibūdinama kiekvieno iš toliau išvardytų kriterijų atsaku 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu.

- *SELENA-SLEDAI* balo sumažėjimas ≥ 4 vienetų, ir
- nėra naujo A organų domeno balo pagal Britanijos salų vilkligės įvertinimo grupę (angl. *British Isles Lupus Assessment Group [BILAG]*) arba 2 naujų *BILAG* B organų domeno balų, ir
- nėra pablogėjimo (padidėjimo $\leq 0,30$ vienetų) pagal bendrąjį gydytojo įvertinimo (BGĮ) balą.

SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas nurodo SRV ligos aktyvumo sumažėjimą be kurios nors organų sistemos būklės arba bendros paciento būklės pablogėjimo.

1 lentelė. Atsako dažnis 52-ąją savaitę

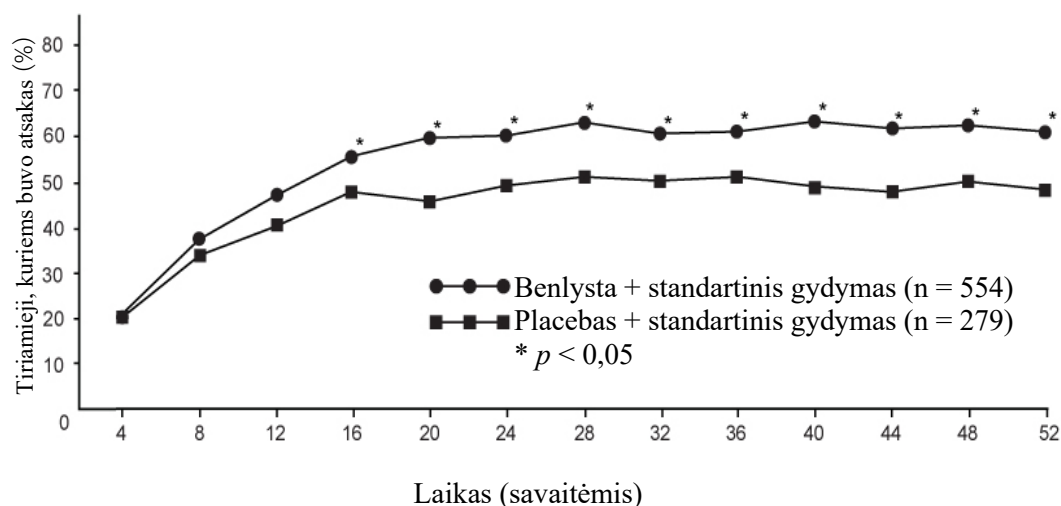
Atsakas ¹	Placebas ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg per savaitę (n = 554)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Stebėtas skirtumas, palyginti su placebo		12,98 %
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,68 (1,25, 2,25)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indekso sudedamosios dalys		
Pacientų, kurių <i>SELENA-SLEDAI</i> balas sumažėjo 4 vienetais ar daugiau, procentinė dalis	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Pacientų, kurių <i>BILAG</i> indeksas nepablogėjo, procentinė dalis	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Pacientų, kurių BGĮ balas nepablogėjo, procentinė dalis	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analizuojant duomenis, buvo pašalinti visų tiriamųjų, kuriems trūko pradinio bet kurio komponento įvertinimo, duomenys (1 placebo; 2 Benlysta grupėse).

² Visiems pacientams buvo skirtas standartinis gydymas.

Skirtumai tarp dviejų gydymo grupių buvo pastebėti 16-ąją savaitę ir išsilaikė iki 52-osios savaitės (1 paveikslas).

1 paveikslas. SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dalis pagal apsilankymus



SRV paūmėjimas buvo apibūdinamas modifikuotu *SELENA SLEDAI* SRV paūmėjimo indeksu. Pirmojo paūmėjimo rizika per 52 savaitių stebėjimo laikotarpį Benlysta gydymo grupėje sumažėjo 22 %, palyginti su grupe, kurioje buvo vartotas placebo (rizikos santykis = 0,78, $p = 0,0061$). Laiko iki pirmojo paūmėjimo mediana pacientų, kuriems pasireiškė paūmėjimas, vartojančių Benlysta, grupėje pailgėjo, palyginti su placebo grupe (190 parų, palyginti su 141 para). Sunkus paūmėjimas buvo stebėtas 10,6 % Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su 18,2 % placebo vartojančių pacientų per 52 stebėjimo savaites (stebėtas skirtumas tarp gydymų = -7,6 %). Sunkaus paūmėjimo rizika Benlysta vartojimo grupėje sumažėjo 49 % per 52 stebėjimo savaites palyginti su placebo grupe (rizikos santykis = 0,51; $p = 0,0004$). Laiko iki pirmojo paūmėjimo mediana pacientų, kuriems pasireiškė sunkus paūmėjimas, vartojančių Benlysta, grupėje pailgėjo, palyginti su placebo grupe (171 para, palyginti su 118 parų).

Pacientų, kurie tyrimo pradžioje vartojo didesnę kaip 7,5 mg prednizono (arba lygiavertę kito kortikosteroido) paros dozę ir kuriems vidutinė kortikosteroido dozė nuo 40-os iki 52-os savaitės buvo sumažinta ne mažiau kaip 25 % iki dozės, atitinkančios $\leq 7,5$ mg prednizono per parą, procentinė dalis Benlysta vartojimo grupėje buvo 18,2 %, o placebo grupėje – 11,9 % ($p = 0,0732$).

Vartojant Benlysta, palyginti su placebo, palengvėjo nuovargis pagal *FACIT* nuovargio skalę. Koreguotasis vidutinis balų pokytis 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, buvo reikšmingai didesnis vartojant Benlysta, palyginti su placebo (4,4, palyginti su 2,7, $p = 0,0130$).

Pagrindinės vertinamosios baigties analizė pogrupiuose atskleidė didesnę naudą pacientams, kurie sirgo aktyvesne liga, įskaitant pacientus, kurių *SELENA SLEDAI* balai buvo ≥ 10 , arba pacientus, kuriems reikėjo vartoti steroidus ligai kontroliuoti, arba pacientus, kurių organizme buvo mažai komplemento.

Papildomai, anksčiau nustatytoje serologiškai aktyvių pacientų, kurie turėjo mažai komplemento ir kuriems buvo aptikti antikūnai prieš dsDNA prieš pradedant gydymą, grupėje taip pat pasireiškė didesnis santykinis atsakas (duomenis apie šią didesnio aktyvumo grupę žr. 2 lentelėje).

2 lentelė. Pacientai, kurių organizme buvo mažai komplemento ir aptikti antikūnai prieš dsDNR prieš pradedant gydymą

Pogrupis	Aptikti antikūnai prieš dsDNR IR mažai komplemento	
	Placebas	Benlysta 200 mg per savaitę
<i>SRI</i> atsako dažnis 52-ąją savaitę ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		17,41
Sunkūs paūmėjimai per 52 savaites	(n = 108)	(n = 248)
Pacientai, kuriems pasireiškė sunkūs paūmėjimas (%)	31,5	14,1
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		17,4
Laikas iki sunkaus paūmėjimo [rizikos santykis (95 % PI)]		0,38 (0,24, 0,61) (p < 0,0001)
Prednizono dozės sumažinimas ≥ 25 %, palyginti su pradine, iki $\leq 7,5$ mg per parą per laikotarpį nuo 40-osios iki 52-osios savaitės ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		9,3
<i>FACIT</i> nuovargio balo pagerėjimas 52-ą savaitę, palyginti su pradiniu (vidurkis)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (skirtumo mediana)		2,1

¹ Iš *SRI* atsako dažnio 52-ąją savaitę analizės buvo pašalinti visų tiriamųjų, kuriems trūksta pradinio įvertinimo, duomenys (2 Benlysta grupėje).

² Pacientams, kurių pradinė prednizono dozė buvo didesnė kaip 7,5 mg per parą.

Gydymo Benlysta, derinant su vienu rituksimabo ciklu, veiksmingumas ir saugumas buvo tirti III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo 104 savaitių trukmės tyrimo, į kurį buvo įtraukti 292 pacientai, metu (*BLISS-BELIEVE*). Svarbiausioji vertinamoji baigtis – tai dalis tiriamųjų, kurių ligos kontrolės būklė 52-ąją savaitę buvo įvertinta 2 ar mažiau *SLEDAI-2K* balų ir tokia būklė buvo pasiekta be imunosupresantų vartojant 5 mg ar mažiau prednizono per parą ekvivalentišką kortikosteroidų dozę. Tai buvo pasiekta 19,4 % (n = 28 iš 144) Benlysta kartu su rituksimabu gydytų pacientų ir 16,7 % (n = 12 iš 72) pacientų, gydytų Benlysta kartu su placebo (šansų santykis 1,27; 95 % PI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Didesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis (91,7 %, palyginti su 87,5 %), pavojingų nepageidaujamų reiškinių dažnis (22,2 %, palyginti su 13,9 %) ir pavojingų infekcijų dažnis (9,0 %, palyginti su 2,8 %) buvo stebėti pacientus gydant Benlysta kartu su rituksimabu, palyginti su pacientais, kurie Benlysta vartojo kartu su placebo.

Nefritas sergant vilklige

Injekcija po oda

Po oda leidžiamos Benlysta 200 mg dozės veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, pagrįstas Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozės vartojimo į veną bei farmakokinetikos modeliavimo ir imitavimo tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Į pirmiau aprašytą SRV gydymo suleidžiant vaistinį preparatą po oda tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuotas sunkus aktyvus nefritas sergant vilklige. Vis dėlto, pradedant tyrimą, 12 % pacientų turėjo inkstų pažeidimą (atsižvelgiant į *SELENA SLEDAI* vertinimą). Buvo atliktas toliau aprašytas aktyvaus nefrito sergant vilklige tyrimas.

Infuzija į veną

Į veną per 1 valandos laikotarpį 0, 14-ąją, 28-ąją dienomis ir po to kas 28 paras suleidžiamos Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozės veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 104 savaitių trukmės atsitiktinių imčių (1:1), dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo III fazės tyrimo (BEL114054), kuriame dalyvavo 448 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, metu. Atsižvelgiant į *ACR* (angl. *the American College of Rheumatology* – JAV reumatologijos kolegijos) klasifikacijos kriterijus, pacientams buvo nustatyta SRV klinikinė diagnozė, atlikus biopsiją įrodytas III, IV ir (arba) V klasės nefritas sergant vilklige ir nustatyta aktyvi inkstų liga atrankos metu, kuri turėjo būti gydoma skiriant standartinę terapiją. Į standartinę terapiją buvo įtraukti kortikosteroidai: nuo 0 iki 3 metilprednizolono infuzijų į veną (po 500-1 000 mg per vieną infuziją), po to – 0,5-1 mg/kg prednizono per parą per burną, iš viso per parą išgeriant 60 mg ar mažesnę paros dozę, dozę palaipsniui sumažinant iki 10 mg ir mažesnės paros dozės 24-ąją savaitę, kartu:

- vartojant per burną 1-3 g mikofenolato mofetilio dozę per parą arba 720–2 160 mg mikofenolato natrio druskos dozę per parą indukciniam ir palaikomajam gydymui; arba
- kas 2 savaites suleidžiant 500 mg ciklofosfamido dozės infuzijas į veną (6 infuzijos indukciniam gydymui), o vėliau skiriant palaikomąjį gydymą tiksline 2 mg/kg azatioprino paros doze per burną.

Šis tyrimas buvo vykdytas Azijoje, Šiaurės Amerikoje, Pietų Amerikoje ir Europoje. Pacientų amžiaus mediana – 31 metai (kitimo sritis: 18–77 metai). Dauguma tiriamųjų buvo moteriškos lyties (88 %).

Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis – pirminis veiksmingumas, atsižvelgiant į inkstų atsaką (PVIA) 104-ąją savaitę, apibrėžiamas kaip 100-ąją savaitę pasireiškęs atsakas, patvirtintas 104-ąją savaitę pakartotinai išmatavus toliau išvardytus parametrus: baltymo : kreatinino santykis šlapime (šBKS) 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ar mažesnis ir apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) 60 ml/min./1,73 m² ar didesnis arba aGFG sumažėjimas yra ne didesnis kaip 20 %, palyginti su iki ligos paūmėjimo buvusiais rodmenimis.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys:

- pilnas inkstų atsakas (PIA), apibrėžiamas kaip 100-ąją savaitę pasireiškęs atsakas, patvirtintas 104-ąją savaitę pakartotinai išmatavus toliau išvardytus parametrus: šBKS mažesnis kaip 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ir aGFG 90 ml/min./1,73m² ar didesnis arba aGFG sumažėjimas yra ne didesnis kaip 10 %, palyginti su buvusiais iki ligos paūmėjimo rodmenimis;
- PVIA 52-ąją savaitę;
- laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio arba mirties (su inkstais susijęs reiškinys apibrėžiamas kaip galutinės stadijos inkstų ligos pirmasis pasireiškimas, kreatinino koncentracijos serume padvigubėjimas, inkstų funkcijos pablogėjimas [apibūdinamas proteinurijos padidėjimu ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimu] arba su inkstų liga susijusių tyrimo laikotarpiu draudžiamų vaistinių preparatų vartojimas).

Atsižvelgiant į PVIA ir PIA vertinamąsias baigtis, pacientai, kuriems steroidų vartojimas nuo 24-osios savaitės buvo sumažintas iki 10 mg ar mažesnės paros dozės, laikomi patyrusiais atsaką. Atsižvelgiant į šias vertinamąsias baigtis, pacientai, kurie anksčiau laiko nutraukė gydymą, buvo gydyti draudžiamais vaistiniais preparatais arba anksti pasitraukė iš tyrimo, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą.

Pacientų, kuriems pasireiškė PVIA 104-ąją savaitę, dalis buvo reikšmingai didesnė pacientams vartojant Benlysta, palyginti su placebo. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys taip pat parodė reikšmingą pagerėjimą vartojant Benlysta, palyginti su placebo (3 lentelė).

3 lentelė. Veiksmingumo suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Placebas n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Stebėtas skirtumas, palyginti su placebu	Šansų santykis arba rizikos santykis, palyginti su placebu (95 % PI)	P- reikšmė
PVIA 104-ąją savaitę ¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	32,3 %	43,0 %	10,8 %	ŠS 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
PVIA dedamosios					
Baltymo: kreatinino santykis šlapime ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	ŠS 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
aGFG ≥ 60 ml/min./1,73 m ² arba aGFG nesumažėja > 20 % nuo prieš ligos paūmėjimą buvusio rodmens	50,2 %	57,4 %	7,2 %	ŠS 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Nepažeidė gydymo pagal protokolą ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	ŠS 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PIA 104-ąją savaitę ¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	19,7 %	30,0 %	10,3 %	ŠS 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
PIA dedamosios					
Baltymo: kreatinino santykis šlapime < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	ŠS 1,58 (1,05, 2,38)	0,0268
aGFG ≥ 90 ml/min./1,73m ² arba aGFG nesumažėja > 10 % nuo prieš ligos paūmėjimą buvusio rodmens	39,9 %	46,6 %	6,7 %	ŠS 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Nepažeidė gydymo pagal protokolą ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	ŠS 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PVIA 52-ąją savaitę¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	35,4 %	46,6 %	11,2 %	ŠS 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio ar mirties ¹ Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, procentinė dalis ²	28,3 %	15,7 %	-		
Laikotarpis iki reiškinio [rizikų santykis (95 % PI)]			-	RS 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

¹ PVIA 104-ąją savaitę duomenys buvo įtraukti į pirminę veiksmingumo analizę. PIA 104-ąją savaitę, PVIA 52-ąją savaitę ir laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio ar mirties buvo įtraukti į iš anksto apibrėžtą hierarchinę analizę.

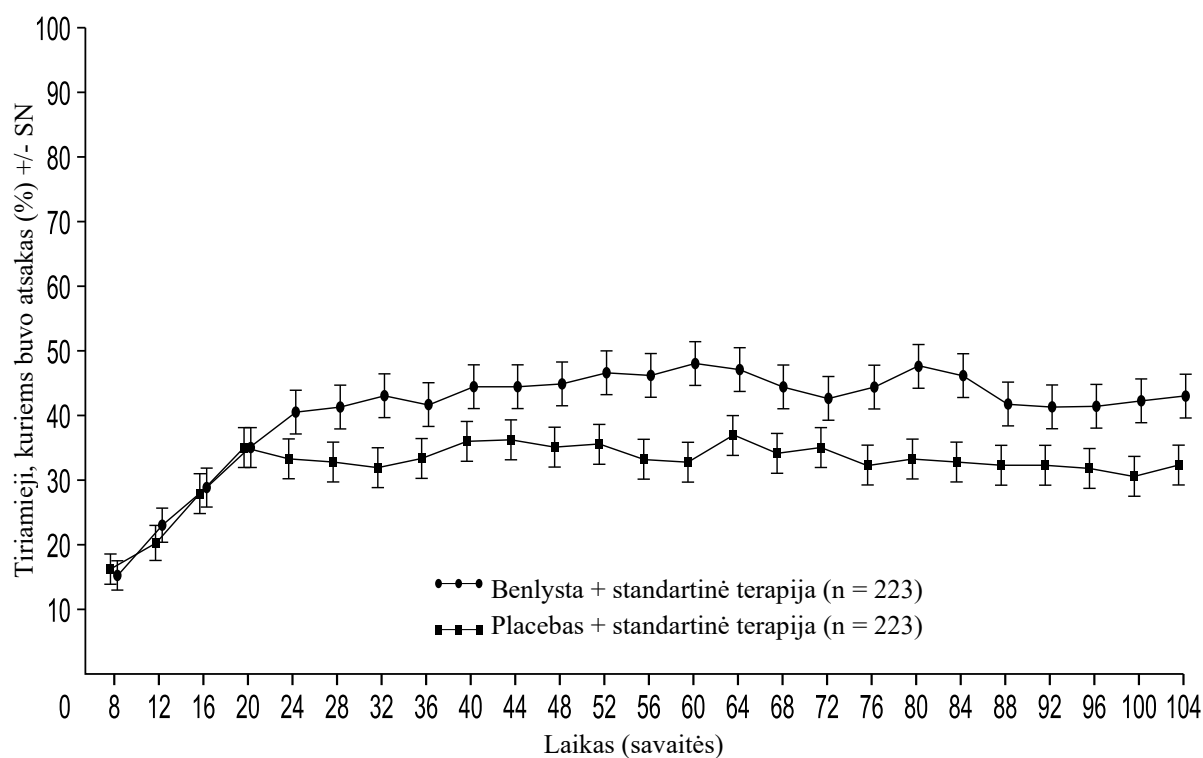
² Į analizę neįtraukus mirties atvejų (1 vartojant Benlysta; 2 vartojant placebo), pacientų, kuriems pasireiškė su inkstais susijęs reiškinys, procentinė dalis vartojant Benlysta buvo 15,2 %, palyginti su 27,4 % vartojant placebo (RS = 0,51; 95 % PI: 0,34, 0,78).

³ Gydomo pagal protokolą pažeidimas: pacientai, kurie vartojo vaistinių preparatų, kurių vartojimas draudžiamas pagal protokolą.

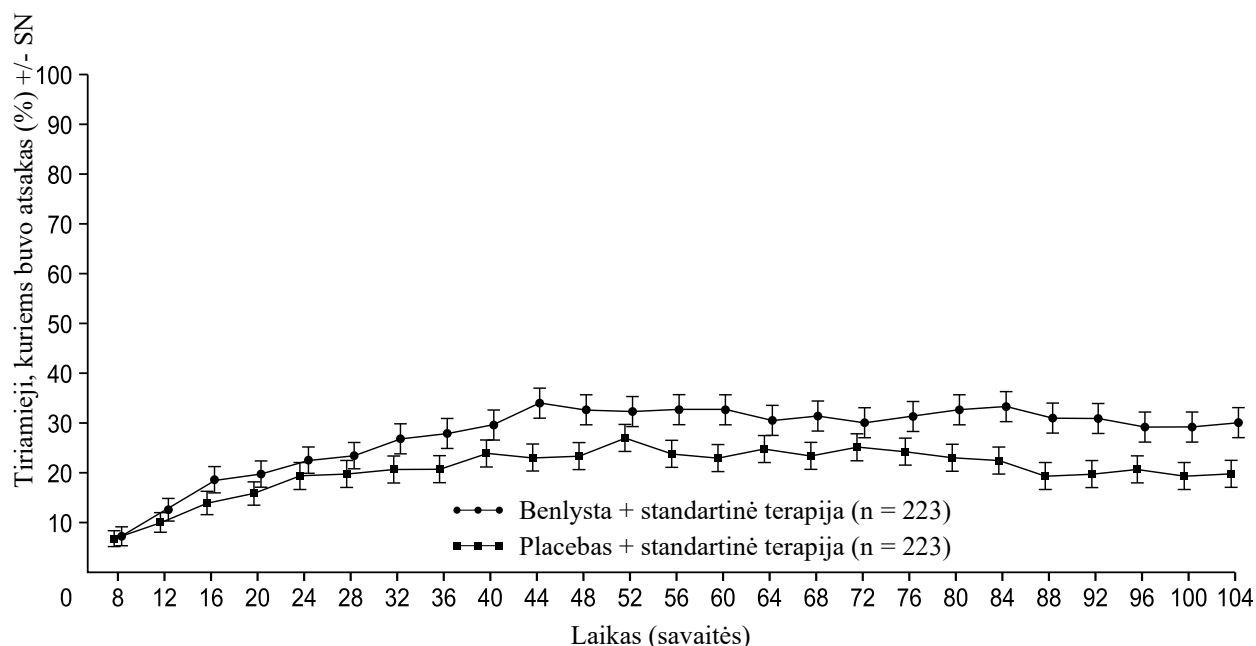
Skaitiniu požiūriu didesnė procentinė dalis Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, pasiekė PVIA pradedant nuo 24-osios savaitės ir toks skirtumas tarp gydymo būdų išsilaikė iki 104-osios savaitės. Pradedant 12-ąją savaitę, skaitiniu požiūriu didesnė procentinė dalis Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, pasiekė PIA ir toks skaitinis skirtumas išsilaikė iki 104-osios savaitės (2 paveikslas).

2 paveikslas. Atsako suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, dažnis pagal apsilankymus

Pirminis veiksmingumas, atsižvelgiant į inkstų atsaką (PVIA)

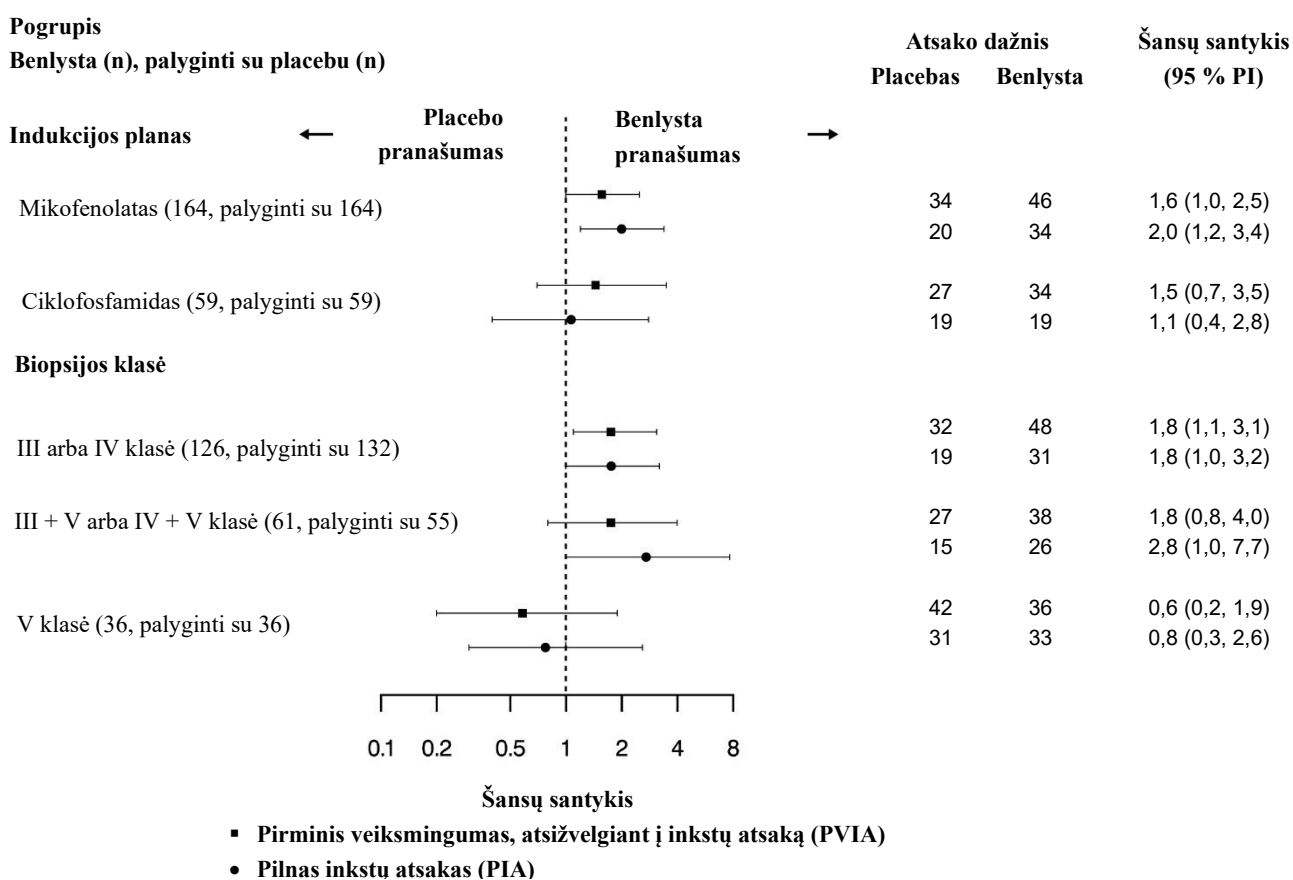


Pilnas inkstų atsakas (PIA)



Remiantis aprašomosiomis pogrupių analizėmis, pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys (PVIA ir PIA) buvo tiriamos, atsižvelgiant į indukcinio gydymo planą (mikofenolatas ar ciklofosfamidą) ir biopsijos klasę (III ar IV, III + V ar IV + V, ar V klasės) (3 paveikslas).

3 paveikslas. PVIA ir PIA šansų santykis 104-ąją savaitę pagal pogrupius



Amžius ir rasė

Amžius

Placebu kontroliuojamųjų SRV tyrimų duomenimis, veiksmingumo ar saugumo skirtumų sulaukiant Benlysta 65 metų ir vyresniems pacientams į veną arba po oda, palyginus su bendrąja populiacija, nepastebėta. Visgi, 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius (62 pacientai veiksmingumo ir 219 pacientų saugumo vertinimui) buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jiems atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

Juodaodžiai pacientai

Placebu kontroliuojamuosiuose po oda leidžiamo Benlysta tyrimuose dalyvavo per mažai juodaodžių pacientų, kad būtų galima pateikti reikšmingas išvadas apie rasės įtaką klinikinėms baigtims.

Buvo tirtas į veną leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas juodaodžiams pacientams. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti Benlysta 120 mg ir 400 mg miltelių koncentratui infuziniam tirpalui preparato charakteristikų santraukose.

Vaikų populiacija

SRV

Injekcija po oda

Benlysta sulaukimo po oda aktyvia SRV sergantiems vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų amžiaus, bet jaunesniems kaip 18 metų, saugumas ir veiksmingumas yra pagrįstas farmakokinetikos populiacijoje ir imitaciniu modeliavimu, į kurį buvo įtraukti atviru būdu atlikto farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo 25 aktyvia SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda (200908), ir tyrimo, kuriame dalyvavo aktyvia SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai, kuriems Benlysta buvo suleistas į veną (*PLUTO*), duomenys, kurie aprašyti toliau (žr. 5.2 skyrių).

Infuzija į veną

Benlysta saugumas ir veiksmingumas buvo tirti atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebu kontroliuojamojo 52 savaitių trukmės tyrimo (*PLUTO*), kuriame dalyvavo 93 vaikų populiacijos pacientai, kuriems, remiantis *ACR* klasifikacijos kriterijais, buvo diagnozuota SRV, metu. Atrankos patikros metu pacientai sirgo aktyvia SRV liga, apibūdinama 6 ir daugiau *SELENA-SLEDAI* balų ir aptiktais autoantikūnais, kaip aprašyta suaugusiųjų tyrimuose. Pacientams buvo skirtas pastovus SRV gydymo planas (priežiūros standartas) ir buvo taikomi panašūs įtraukimo kriterijai, kaip ir suaugusiųjų tyrimuose. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas sunkus aktyvus nefritas sergant vilklige, sunki aktyvi CNS vilkligė, pirminis imunodeficitas, IgA stoka arba ūminės ar lėtinės infekcijos, kurias reikia gydyti, nebuvo įtraukiami į tyrimą. Tyrimas buvo atliktas JAV, Pietų Amerikoje, Europoje ir Azijoje. Pacientų amžiaus mediana – 15 metų (kitimo sritis – nuo 6 iki 17 metų). 5–11 metų amžiaus grupėje (n = 13) *SELENA-SLEDAI* balų kitimo sritis buvo nuo 4 iki 13, o 12–17 metų amžiaus grupėje (n = 79) *SELENA-SLEDAI* balų kitimo sritis buvo nuo 4 iki 20. Dauguma (94,6 %) pacientų buvo moteriškos lyties. Tyrimas nebuvo pagrįstas jokiais statistiniais palyginimais, o visi duomenys buvo aprašomojo pobūdžio.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas (angl. *the SLE Responder Index, SRI*) 52-ąją savaitę kaip aprašyta suaugusiųjų vartojimo į veną tyrimuose. Vartojant Benlysta, palyginti su placebu, didesnei daliai vaikų populiacijos pacientų buvo pasiektas *SRI* atsakas. Atskirų vertinamosios baigties sudedamųjų dalių atsakas atitiko *SRI* atsaką (4 lentelė).

4 lentelė. Atsako dažnis 52-ąją savaitę vaikų populiacijoje

Atsakas ¹	Placebas (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas (%)	43,6 (17 iš 39)	52,8 (28 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,49 (0,64, 3,46)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indekso sudedamosios dalys		
Pacientų, kurių <i>SELENA-SLEDAI</i> balas sumažėjo 4 vienetais ar daugiau, procentinė dalis (%)	43,6 (17 iš 39)	54,7 (29 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Pacientų, kurių <i>BILAG</i> indeksas nepablogėjo, procentinė dalis (%)	61,5 (24 iš 39)	73,6 (39 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Pacientų, kurių BGĮ nepablogėjo, procentinė dalis (%)	66,7 (26 iš 39)	75,5 (40 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Analizuojant duomenis, buvo pašalinti visų tiriamųjų, kuriems trūko pradinio bet kurios sudedamosios dalies įvertinimo, duomenys (1 placebo grupėje).

Remiantis pacientų, kuriems pasireiškė sunkus paūmėjimas, duomenimis, tyrimo dienos, kurią pasireiškė pirmasis sunkus paūmėjimas, mediana buvo 150 diena gydymo Benlysta ir 113 diena placebo grupėje. Per 52 stebėjimo savaites sunkius paūmėjimus patyrė 17,0 % tiriamųjų Benlysta grupėje, palyginti su 35,0 % placebo grupės tiriamųjų (pastebėtas skirtumas tarp gydymo būdų = 18,0 %; rizikos santykis = 0,36, 95 % PI: 0,15, 0,86). Tai atitiko vartojimo į veną suaugusiesiems klinikinių tyrimų duomenis.

Atsižvelgiant į Tarptautinės vaikų reumatologijos tyrimų organizacijos / Amerikos reumatologijos koledžo (angl. *the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation / American College of Rheumatology, PRINTO / ACR*) jaunatvinės (juvenilinės) SRV atsako vertinimo kriterijus, pagerėjimas buvo nustatytas didesnei daliai vaikų populiacijos pacientų, kuriems buvo suleistas Benlysta, palyginti su placebo (5 lentelė).

5 lentelė. *PRINTO* / *ACR* atsako dažnis 52-ąją savaitę

	Dalis pacientų, kurių bet kurios 2 iš 5 sudedamųjų dalių ¹ pagerėjo mažiausiai 50 % ir ne daugiau kaip viena liko pablogėjusi daugiau kaip 30 %		Dalis pacientų, kurių bet kurios 3 iš 5 sudedamųjų dalių ¹ pagerėjo mažiausiai 30 % ir ne daugiau kaip viena liko pablogėjusi daugiau kaip 30 %	
	Placebas n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebas n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Atsakas, n (%)	14 iš 40 (35,0)	32 iš 53 (60,4)	11 iš 40 (27,5)	28 iš 53 (52,8)
Pastebėtas skirtumas, palyginti su placebo		25,38		25,33
Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹ Nustatyti penkių *PRINTO* / *ACR* sudedamųjų dalių procentiniai pakylčiai 52-ąją savaitę: tėvų bendrojo įvertinimo (tėvų BI), PGI, *SELENA SLEDAI* balo, proteinurijos per 24 valandas ir fizinio funkcionavimo domeno balas pagal Vaikų populiacijos pacientų gyvenimo kokybės aprašo bendrąją pagrindinę skalę (angl. *the Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale, PedsQL GC*).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Toliau pateikti po oda leidžiamo vaistinio preparato farmakokinetikos duomenys yra pagrįsti 661 tiriamojo, iš kurių 554 buvo diagnozuota SRV ir 107 buvo sveiki tiriamieji, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda, populiacijos duomenimis.

Absorbcija

Užpildytame švirkštiklyje esantis Benlysta yra suleidžiamas injekcijos po oda būdu.

Po oda suleisto belimumabo biologinis prieinamumas buvo maždaug 74 %. Pusiausvyros apykaita buvo pasiekta maždaug po 11 savaitių vartojimo po oda. Didžiausia belimumabo koncentracija serume (C_{max}) pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 108 µg/ml.

Pasiskirstymas

Belimumabas pasiskirstė audiniuose, jo bendrasis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis (V_{ss}) buvo maždaug 5 litrai.

Biotransformacija

Belimumabas yra baltymas ir, manoma, kad jis metabolizuojamas, suardant į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis, veikiant plačiai paplitusiems proteoliziniams fermentams. Įprasti biotransformacijos tyrimai neatlikti.

Eliminacija

Po oda suleisto belimumabo galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 18,3 paros. Sisteminis klirensas buvo 204 ml per parą.

Nefrito sergant vilklige tyrimas

Buvo atlikta farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė, apimanti 224 suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige ir kuriems į veną suleista Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė (0, 14, 28 dienomis ir po to – kas 28 paros iki 104 savaitių), duomenis. Belimumabo klirensas iš pacientų, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, organizmo dėl inkstų ligos aktyvumo iš pradžių buvo didesnis nei stebėtas SRV tyrimuose. Vis dėlto, po 24 gydymo savaitių visą likusį tyrimo laikotarpį belimumabo klirensas ir ekspozicija buvo panašūs į stebėtus suaugusių SRV sergančių pacientų, kurie gydyti belimumabo 10 mg/kg kūno masės dozė į veną, organizme.

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje modeliavimo ir imitavimo tyrimų duomenimis, prognozuojama, kad su vilklige susijusiu nefritu sergančių suaugusiųjų organizme pusiausvyros apykaitos vidutinės koncentracijos vartojant 200 mg belimumabo dozę vieną kartą per savaitę po oda yra panašios į išmatuotas suaugusiesiems, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, vartojantiems 10 mg/kg kūno masės belimumabo dozę į veną kas 4 savaites.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija. Po oda leidžiamo belimumabo farmakokinetikos duomenys yra pagrįsti 25 pacientų, dalyvavusių II fazės farmakokinetikos SRV sergančių vaikų, kuriems belimumabas buvo suleistas po oda, populiacijoje tyrime ir II fazės tyrime, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai, kuriems belimumabas buvo vartojamas į veną, farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize.

Apskaičiuota, kad belimumabo vidutinės koncentracijos pusiausvyros apykaitos sąlygomis po 200 mg belimumabo dozės suleidimo nuo 5 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientams po oda [kas savaitę (pacientams, kurių kūno masė yra ≥ 50 kg), kas 10 dienų (pacientams, kurių kūno masė yra nuo 30 iki < 50 kg) arba kas 2 savaites (pacientams, kurių kūno masė yra nuo 15 iki < 30 kg)], yra panaši į SRV sergančių suaugusių tiriamųjų po 200 mg belimumabo dozės suleidimo po oda kas savaitę ir panaši į SRV sergančių vaikų populiacijos pacientų po 10 mg/kg kūno masės dozės suleidimo į veną 0, 14 ir 28 dienomis, o vėliau leidžiant kas 4 savaites. Modeliuojami C_{max} , C_{avg} , C_{min} ir AUC geometriniai vidurkiai (apskaičiuoti per dozavimo intervalą) pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra atitinkamai 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ ir 834 dienos $\cdot\mu\text{g/ml}$ vaikų populiacijos pacientų, kurių kūno masė yra 50 kg ar didesnė, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ ir 1 051 dienos $\cdot\mu\text{g/ml}$ vaikų populiacijos pacientų, kurių kūno masė yra nuo 30 iki mažiau kaip 50 kg ir belimumabo dozė suleidžiama kas 10 dienų, organizme ir 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ ir 1 438 dienos $\cdot\mu\text{g/ml}$ vaikų populiacijos pacientų, kurių kūno masė yra nuo 15 iki mažiau kaip 30 kg ir belimumabo dozė suleidžiama kas 2 savaites, organizme.

Senyvi pacientai. Benlysta tyrimuose dalyvavo nedaug senyvų pacientų. Remiantis po oda suleisto vaistinio preparato farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, amžius neturėjo įtakos belimumabo ekspozicijai. Vis dėlto, atsižvelgiant į nedidelį 65 metų ar vyresnių tiriamųjų skaičių, amžiaus įtakos įtikinamai paneigti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Specialių inkstų funkcijos sutrikimo įtakos belimumabo farmakokinetikai tyrimų neatlikta. Benlysta klinikinio vystymo programos metu buvo tirtas nedidelis skaičius SRV sergančių pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas (kreatinino klirensas [KrKl] nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) ar sunkus (KrKl nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas: Benlysta buvo leistas po oda 121 pacientui, kuriam buvo diagnozuotas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, ir 30 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, o 770 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, 261 pacientui, kuriam buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir 14 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Benlysta buvo leistas į veną.

Kliniškai reikšmingo sisteminio klirenso sumažėjimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo nepastebėta. Todėl pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Specialių tyrimų kepenų funkcijos sutrikimo įtakai belimumabo farmakokinetinėms savybėms ištirti neatlikta. IgG1 molekulės, pavyzdžiui, belimumabo, yra

katabolizuojamos veikiant plačiai paplitusiems proteoliziniams fermentams, kurių yra ne tik kepenų audiniuose, ir manoma, kad kepenų funkcijos pokyčiai neturės jokios įtakos belimumabo eliminacijai.

Kūno masė / kūno masės indeksas (KMI)

Manoma, kad kūno masės ir KMI įtaka po oda leidžiamo belimumabo ekspozicijai suaugusiųjų organizme yra kliniškai nereikšminga. Atsižvelgiant į kūno masę, reikšmingos įtakos veiksmingumui ir saugumui nepastebėta. Todėl dozės keisti suaugusiesiems nerekomenduojama.

Kūno masės įtaka belimumabo ekspozicijai po suleidimo po oda vaikų populiacijos pacientams buvo nustatyta pagal farmakokinetikos populiacijoje modelį. Belimumabo klirensas iš mažesnę kūno masę turinčių vaikų populiacijos pacientų organizmo buvo lėtesnis ir jų organizme buvo mažesnis pasiskirstymo tūris, todėl buvo didesnė ekspozicija. Siekiant užtikrinti, kad belimumabo ekspozicija neviršytų leistinų ribų ir būtų vienoda įvairios kūno masės vaikų populiacijos pacientų organizme, belimumabo dozės mažesnės kūno masės pacientams turi būti skiriamos rečiau (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo į veną pakeitimas vartojimu po oda

SRV

SRV sergantiems pacientams 10 mg/kg kūno masės vaistinio preparato dozės vartojimą į veną kas 4 savaites pakeitus į vaistinio preparato 200 mg dozę vartojant po oda taikant 1–4 savaitių pereinamąjį laikotarpį, belimumabo koncentracijos serume prieš pirmosios dozės suleidimą po oda buvo artimos galutinei po oda leidžiamo vaistinio preparato mažiausiai koncentracijai pusiausvyros apykaitos sąlygomis (žr. 4.2 skyrių). Remiantis farmakokinetikos populiacijoje parametrų modeliavimo duomenimis, leidžiant 200 mg vaistinio preparato dozę kas savaitę (suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems ≥ 50 kg), kas 10 dienų (vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems nuo 30 iki < 50 kg) arba kas 2 savaites (vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems nuo 15 iki < 30 kg), vidutinės belimumabo koncentracijos pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo panašios į tas, kurios būna kas 4 savaites leidžiant į veną 10 mg/kg kūno masės dozę.

Nefritas sergant vilklige

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje imitavimo duomenimis, prognozuojama, kad praėjus 1–2 savaitėms po pirmųjų 2 dozių į veną suleidimo, vidutinės belimumabo koncentracijos su vilklige susijusių nefritu sergančių pacientų, kurių gydymas 10 mg/kg kūno masės dozė į veną pakeistas į gydymą suleidžiant 200 mg dozę po oda kas savaitę, serume yra panašios į pacientų, kuriems leidžiama 10 mg/kg kūno masės dozė į veną kas 4 savaites (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaistinį preparatą suleidus į veną arba po oda beždžionėms, pasireiškė numatytas B ląstelių kiekio periferiniame kraujyje ir limfiniame audinyje sumažėjimas, nesusijęs su toksikologiniais reiškiniais.

Reprodukcijos tyrimai atlikti su vaikingomis *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms infuzijos į veną būdu kas 2 savaites iki 21 savaitės buvo leidžiamos 150 mg/kg kūno masės belimumabo dozės (ekspozicija maždaug 9 kartus didesnė už didžiausią numatytą klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme), ir įvertinus toksinį poveikį patelei, vystymuisi ar teratogeninį poveikį, gydymas belimumabu nebuvo susijęs su tiesioginiu ar netiesioginiu kenksmingu poveikiu.

Su gydymu susiję reiškiniai apsiribojo numatytu grįžtamu B ląstelių kiekio sumažėjimu patelių ir jauniklių organizme ir grįžtamu IgM sumažėjimu beždžionių jauniklių organizme. Nutraukus gydymą belimumabu, B ląstelių kiekis suaugusių beždžionių organizme vėl tapo toks, koks buvo prieš gydymą, maždaug per vienerius metus po jauniklių atsivedimo, o beždžionių jauniklių organizme - trečią gyvenimo mėnesį. IgM

koncentracijos jauniklių, susidūrusių su belimumabo ekspozicija *in utero*, organizme normalizavosi šeštą gyvenimo mėnesį.

Poveikis beždžionių patinų ir patelių vislumui buvo įvertintas 6 mėnesius trukusiuose kartotinių belimumabo dozių toksikologiniuose tyrimuose, kurių metu buvo skiriamos iki ir įskaitant 50 mg/kg kūno masės belimumabo dozės. Su gydymu susijusių lytiškai subrendusių patinų ir patelių reprodukcinį organų pokyčių nepastebėta. Neformalus patelių menstruacijų ciklo įvertinimas su belimumabu susijusių pokyčių neparodė.

Belimumabas yra monokloninis antikūnas, todėl genotoksiškumo tyrimai neatlikti. Kancerogeninio poveikio ar poveikio vaisingumui (vyrų ar moterų) tyrimai neatlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Arginino hidrochloridas
Histidinas
Histidino monohidrochloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Nežinomas.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną Benlysta užpildytą švirkštklį ne ilgiau kaip 12 valandų galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C). Užpildytas švirkštklis turi būti apsaugotas nuo šviesos ir išmestas, jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas per 12 valandų laikotarpį.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo I tipo stiklo švirkšte su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) užpildytame švirkštiklyje.

Tiekiamos 1 arba 4 užpildytų švirkštklių pakuotės ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 12 vienaadozių užpildytų švirkštklių (3 pakuotės po 4 užpildytus švirkštikius).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsamios užpildytame švirkštiklyje esančio Benlysta suleidimo po oda instrukcijos pateiktos pakuotės lapelio pabaigoje (žr. žingsnis po žingsnio instrukcijas).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/700/003	1 užpildytas švirkštiklis
EU/1/11/700/004	4 užpildyti švirkštikliai
EU/1/11/700/005	12 (3x4) užpildyti švirkštikliai (sudėtinė pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. liepos 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. vasario 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg belimumabo.

Belimumabas yra žmogaus IgG1 λ monokloninis antikūnas, pagamintas žinduolių ląstelių linijoje (NS0), taikant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,1 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcinis tirpalas).

Skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio *pH* lygus 6, o osmolališkumas – 270–320 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Benlysta skirtas kaip papildomas gydymas suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) su teigiamu autoantikūnų mėginiu ir, kuriems nepaisant standartinio gydymo, ligos aktyvumas yra labai didelis (t. y. aptinkami antikūnai prieš dsDNR ir mažai komplemento) (žr. 5.1 skyrių).

Benlysta skirtinas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, vartojant kartu su fonine imunosupresine terapija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Benlysta pradėti ir prižiūrėti turi kompetentingas gydytojas, turintis SRV diagnostavimo ir gydymo patirties. Pirmąją Benlysta injekciją po oda rekomenduojama suleisti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui aplinkoje, kurioje, prireikus, yra pakankamai galimybių suteikti kvalifikuotą pagalbą, pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms. Sveikatos priežiūros specialistas turi tinkamai apmokyti suleidimo po oda metodikos ir išmokyti atpažinti padidėjusio jautrumo reakcijų požymius bei simptomus (žr. 4.4 skyrių). Pacientas gali susileisti Benlysta pats arba pacientui Benlysta gali suleisti jį prižiūrintis asmuo po to, kai sveikatos priežiūros specialistas nusprendžia, kad tai yra tinkama.

Dozavimas

SRV

Rekomenduojama dozė yra 200 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Dozuojama neatsižvelgiant į kūno masę (žr. 5.2 skyrių). Reikia nuolat vertinti paciento būklę. Jeigu po 6 gydymo mėnesių ligos kontrolė nepagerėja, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą Benlysta.

Nefritas sergant vilklige

Rekomenduojamas dozavimo planas pradedant gydyti Benlysta pacientus, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige: 400 mg dozė (dvi injekcijos po 200 mg) vieną kartą per savaitę. Suleidus 4 dozes, toliau leidžiama po 200 mg vieną kartą per savaitę. Tęsiant pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, gydymą Benlysta, rekomenduojama dozė yra 200 mg vieną kartą per savaitę. Benlysta turi būti vartojamas kartu su kortikosteroidais ir mikofenolatu ar ciklofosfamidu, skiriant indukcinį gydymą, arba kartu su mikofenolatu ar azatioprinu, skiriant palaikomąjį gydymą. Reikia nuolat vertinti paciento būklę.

Praleistos dozės

Praleidus dozę, rekomenduojama ją suleisti kiek galima greičiau. Vėliau pacientui ir toliau galima leisti vaistinį preparatą įprastą suleidimo dieną arba reikia pradėti vartoti vaistinį preparatą pagal naują tvarkaraštį, skaičiuojant nuo dienos, kurią buvo suleista praleistoji dozė.

Suplanuotos dozės suleidimo dienos keitimas

Jeigu pacientas nori pakeisti suplanuotą dozės suleidimo dieną, kitą dozę galima suleisti naujai pasirinktą pageidaujamą savaitės dieną. Vėliau pacientas gali tęsti gydymą pagal naują suleidimo tvarkaraštį, skaičiuojant nuo šios dienos, net jeigu dozavimo intervalas laikinai būtų trumpesnis nei įprastai.

Vaistinio preparato vartojimo į veną pakeitimas vartojimu po oda

SRV

Jeigu pacientui, kuriam diagnozuota SRV, Benlysta vartojimas į veną keičiamas vartojimu po oda, pirmąją injekciją po oda reikia suleisti praėjus 1–4 savaitėms po paskutiniosios dozės į veną suleidimo (žr. 5.2 skyrių).

Nefritas sergant vilklige

Jeigu paciento, kuriam diagnozuotas nefritas sergant vilklige, gydymas Benlysta suleidžiant į veną keičiamas vartojimu po oda, pirmąją 200 mg dozės injekciją po oda rekomenduojama suleisti praėjus 1–2 savaitėms po paskutiniosios dozės į veną suleidimo. Šį pakeitimą galima įvykdyti bet kuriuo metu po to, kai pacientui baigiamos suleisti pirmosios 2 dozės į veną (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenų apie 65 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Senyviems pacientams vartoti Benlysta reikia atsargiai. Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Belimumabo tyrimuose dalyvavo tik nedidelis skaičius SRV sergančių pacientų, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimas. Remiantis turimais duomenimis, dozės keisti pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Vis dėlto rekomenduojama atsargiai gydyti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes trūksta duomenų (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specialių Benlysta tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Nesitikima, kad prireiktų keisti dozę pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

SRV

Po oda užpildytu švirkštu leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas 5 metų ir vyresniems, bet jaunesniems kaip 18 metų pacientams, neištirti, todėl Benlysta leisti po oda rekomenduojama užpildytu švirkštikliu. Šiuo metu turimi duomenys yra aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau Benlysta dozavimo leidžiant užpildytu švirkštu rekomendacijų pateikti negalima.

Po oda leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 5 metų arba sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Nefritas sergant vilklige

Po oda leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Užpildytame švirkšte esantį vaistinį preparatą reikia suleisti tik po oda. Rekomenduojamos suleidimo vietos yra pilvo ar šlaunų srityse. Leidžiant į tą pačią sritį, pacientui reikia patarti kiekvieną injekciją susileisti vis į kitą vietą. Jokiais atvejais vaistinio preparato negalima suleisti į vietas, kuriose yra padidėjęs odos jautrumas, yra nubrozdinimų, paraudimų ar sukietėjimų. Leidžiant 400 mg dozę toje pačioje srityje, rekomenduojama suleisti 2 atskiras 200 mg injekcijas ne arčiau kaip 5 cm (maždaug 2 colių) atstumu vieną nuo kitos.

Išsamios užpildytame švirkšte esančio Benlysta suleidimo po oda instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelio pabaigoje (žr. žingsnis po žingsnio instrukcijas).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Benlysta tyrimų su toliau išvardytų grupių pacientais neatlikta, todėl nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra:

- sunki aktyvi vilkligė su centrinės nervų sistemos pažeidimu;
- ŽIV;
- praityje buvo arba šiuo metu yra hepatitas B ar C;
- hipogamaglobulinemija ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) arba IgA trūkumas ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$);
- praityje persodintas svarbus organas, atliktas kamieninių kraujodaros ląstelių ar kaulų čiulpu persodinimas arba inkstų persodinimas.

Vartojimas kartu su į B ląsteles nukreiptu gydymu

Turimi duomenys nepatvirtina rituksimabo vartojimo kartu su Benlysta SRV sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių). Reikia būti atsargiems, jeigu Benlysta vartojamas kartu su kitoku į B ląsteles nukreiptu gydymu.

Padidėjęs jautrumas

Leidžiant Benlysta po oda arba į veną, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, kurios gali būti sunkios ar mirtinos. Jeigu pasireiškia sunki reakcija, Benlysta vartojimą reikia pertraukti ir skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių). Padidėjusio jautrumo reakcijų rizika yra didžiausia pirmųjų dviejų dozių vartojimo metu. Vis dėlto į šią riziką reikia atsižvelgti leidžiant kiekvieną dozę. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė alergija keliems vaistiniams preparatams arba reikšmingas jautrumo padidėjimas, rizika gali būti didesnė. Be to, buvo stebėtas kliniškai reikšmingų reakcijų pasikartojimas po tinkamo pradinio simptomų gydymo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pacientus reikia įspėti, kad gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos vaistinio preparato vartojimo parą arba keletą parų po pavartojimo, informuoti juos apie galimus požymius ir simptomus bei galimą jų pasikartojimą. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių simptomų. Pacientui turi būti prieinamas pakuotės lapelis. Be to, buvo stebėtos uždelsto tipo, ne ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos, kurių atveju pasireiškė tokie simptomai: išbėrimas, pykinimas, nuovargis, mialgija, galvos skausmas ir veido edema.

Remiantis vartojimo į veną klinikinių tyrimų duomenimis, pasireiškė sunkios reakcijos į infuziją arba padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją, bradikardiją, hipotenziją, angioneurozinę edemą ir dusulį. Žr. Benlysta miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparato charakteristikų santrauką (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos

Dėl belimumabo veikimo mechanizmo gali padidėti infekcinių ligų, įskaitant sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltų infekcijų, pasireiškimo vilklige sergantiems suaugusiems ir vaikams rizika, o jaunesniems vaikams ši rizika gali būti dar didesnė. Remiantis kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis Benlysta ir placebo vartojimo grupėse buvo panašus, vis dėlto, mirtinos infekcinės ligos (pvz., pneumonija ar sepsis) dažniau pasireiškė Benlysta vartojantiems pacientams, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą Benlysta, reikia apsvarstyti vakcinacijos nuo pneumokokų poreikį. Gydymo Benlysta negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis sunkiomis infekcinėmis ligomis (įskaitant sunkias lėtines infekcines ligas). Gydytojai turi būti atsargūs ir atidžiai įvertinti, ar laukiama nauda persveria riziką, skirdami Benlysta pacientams, kurie anksčiau sirgo pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis. Gydytojai turi patarti pacientams, kad atsiradus infekcinės ligos simptomų, kreiptųsi į savo sveikatos priežiūros specialistą. Pacientai, kuriems gydantis Benlysta pasireiškia infekcinė liga, turi būti atidžiai stebimi ir, atidžiai apsvarsčius, jiems gali tekti laikinai pertraukti imunosupresinį gydymą, įskaitant gydymą Benlysta, iki tol, kol infekcinė liga bus išgydyta. Benlysta vartojimo rizika pacientams, kurie serga aktyvia arba latentine tuberkulioze, nežinoma.

Depresija ir polinkis į savižudybę

Kontroliuojamųjų klinikinių vartojimo į veną ir vartojimo po oda tyrimų duomenimis, apie psichikos sutrikimus (depresiją, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį, įskaitant savižudybę) dažniau buvo pranešta pacientams vartojant Benlysta (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi įvertinti depresijos ir savižudybės riziką, atsižvelgdami į paciento medicininę istoriją ir esamą psichikos būklę prieš gydymą Benlysta ir nuolat stebėti pacientą gydymo metu. Gydytojai turi patarti pacientams (ir jų slaugytojams, jeigu tinka), kad pasireiškus naujiems arba pasunkėjus buvusiems psichikos sutrikimų simptomams, kreiptųsi į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją. Reikia apsvarstyti pacientų, kuriems tokie simptomai pasireiškė, gydymo Benlysta nutraukimo galimybę.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN), susijusius su gydymu Benlysta, kurie gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtini. Pacientus reikia informuoti apie SJS ir TEN požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Atsiradus šias reakcijas rodančių požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Benlysta vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymo būdą. Jei pacientui vartojant Benlysta pasireiškė SJS arba TEN, šiam pacientui daugiau niekada nebus galima vėl pradėti vartoti Benlysta.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Buvo pranešta apie progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus skiriant Benlysta SRV sergantiems pacientams. Gydytojai turi labai budriai reaguoti į simptomus, leidžiančius įtarti PDL, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažinimo, nervų sistemos arba psichikos sutrikimų simptomus ar požymius). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda naujų bet kurių iš šių simptomų ar požymių bei ar nesunkėja prieš gydymą buvę simptomai, ir, jeigu pasireiškia tokie simptomai ar požymiai, reikia apsvarstyti galimybę ir, atsižvelgiant į klinikines indikacijas, pacientą nukreipti neurologo konsultacijai bei imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Įtarus PDL, reikia sustabdyti imunosupresinį gydymą, įskaitant gydymą Benlysta, kol bus paneigta PDL diagnozė. Patvirtinus PDL diagnozę, imunosupresinis gydymas, įskaitant gydymą Benlysta, turi būti nutrauktas.

Imunizacija

Gyvomis vakcinomis negalima skiepyti 30 parų prieš arba kartu su Benlysta, nes nenustatytas klinikinis saugumas. Nėra duomenų, ar pacientą, kuris vartoja Benlysta, gali antriniu būdu užkrėsti asmuo, kuris paskiepytas gyva vakcina.

Dėl veikimo mechanizmo belimumabas gali keisti atsaką į imunizaciją. Tačiau nedidelės apimties tyrime vertintas imuninis atsakas į 23-valentę pneumokokinę vakciną ir nustatyta, kad SRV sergančių ir Benlysta vartojančių pacientų bendrasis imuninis atsakas į įvairius serotipus buvo panašus į tų asmenų, kurie gauna standartinį imunosupresinį gydymą vakcinacijos metu. Duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti išvadas apie atsaką į kitas vakcinas.

Riboti duomenys rodo, kad Benlysta reikšmingai neveikia gebėjimo palaikyti apsauginį imuninį atsaką į skiepijimą, kuris buvo atliktas prieš vartojant Benlysta. Subtyrimo duomenimis, nedidelei grupei pacientų, kurie anksčiau buvo paskiepyti stabligės, pneumokokų ar gripo vakcinomis, po gydymo Benlysta apsauginiai titrai išliko.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Imunomodulatoriai, įskaitant Benlysta, gali didinti piktybinių navikų riziką. Svarstant galimybę skirti gydymą Benlysta pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuota piktybinių navikų, arba tęsti gydymą tiems, kuriems atsirado piktybinis navikas, rekomenduojama būti atsargiems. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas per praėjusius 5 metus, nebuvo tirti, išskyrus sirgusius bazalinių ar plokščiųjų ląstelių odos vėžiu arba gimdos kaklelio vėžiu, kuris buvo pilnai pašalintas chirurginiu būdu ar tinkamai gydytas.

Sudėtyje yra polisorbato 80

Šiame vaistiniame preparate yra polisorbato 80 (žr. 2 skyrių), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų *in vivo* neatlikta. Padidėjus tam tikrų citokinų koncentracijoms lėtinio uždegimo atveju, yra slopinamas kai kurių CYP450 izofermentų formavimasis. Nežinoma, ar belimumabas gali būti netiesioginiu tokių citokinų moduliatoriumi. Rizikos, kad belimumabas netiesiogiai mažina CYP aktyvumą, paneigti negalima. Pradėjus arba nutraukus belimumabo vartojimą pacientams, gydomiems CYP substratais, kurių terapinis indeksas yra mažas ir dozės koreguojamos individualiai (pvz., vartojantiems varfariną), reikia apgalvotai skirti terapinę stebėseną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Benlysta metu ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutiniosios vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Duomenys apie Benlysta vartojimą nėštumo metu yra riboti. Be laukiamo farmakologinio poveikio, t. y. B ląstelių kiekio sumažėjimo, tyrimai su gyvūnais (su beždžionėmis) tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Benlysta nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda persveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar Benlysta išsiskiria į motinos pieną ir ar nurytas vaistinis preparatas absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Vis dėlto belimumabo buvo aptikta beždžionių patelių, gavusių 150 mg/kg kūno masės dozę kas 2 savaites, piene.

Kadangi motinos antikūnai (IgG) išsiskiria į motinos pieną, rekomenduojama, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Benlysta.

Vaisingumas

Duomenų apie belimumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Formalių poveikio patinų ir patelių vislumui tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į belimumabo farmakologines savybes, žalingo poveikio šiai veiklai nesitikima. Sprendžiant apie paciento gebėjimą atlikti veiklą, kurią atliekant būtinas gebėjimas priimti sprendimus ir motoriniai ar pažinimo įgūdžiai, rekomenduojama atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir nepageidaujamų reakcijų į Benlysta pobūdį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Belimumabo saugumas SRV sergantiems pacientams buvo įvertintas trijų prieš vaistinio preparato registraciją atliktų placebo kontroliuojamųjų tyrimų ir vieno vėliau atlikto regioninio placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriuose vaistinis preparatas buvo leistas į veną, vieno placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame vaistinis preparatas buvo leistas po oda, ir dviejų placebo kontroliuojamųjų vartojimo į veną tyrimų po vaistinio preparato patekimo į rinką metu. Saugumas pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, buvo įvertintas vieno placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame vaistinis preparatas buvo suleistas į veną, metu.

Toliau esančioje lentelėje pateikti duomenys, susiję su ekspozicija 674 SRV sergančių pacientų, dalyvavusių trijuose klinikiniuose tyrimuose prieš vaistinio preparato registraciją ir 470 pacientų, dalyvavusių vėliau atliktame placebo kontroliuojamame tyrime, kuriems Benlysta buvo suleistas į veną (10 mg/kg kūno masės dozė per 1 valandos laikotarpį 0, 14, 28 dienomis, o vėliau – kas 28 paros iki 52 savaičių), ir ekspozicija 556 SRV sergančių pacientų, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda (200 mg dozė vieną kartą per savaitę iki 52 savaičių) organizme. Saugumo duomenys apima ir kai kurių SRV sergančių pacientų duomenis, gautus po 52-os savaitės. Duomenys atspindi papildomą ekspoziciją 224 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige ir kuriems Benlysta buvo suleistas į veną (10 mg/kg kūno masės dozė iki 104 savaičių), organizme. Taip pat įtraukti duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką.

Dauguma pacientų taip pat kartu vartojo vieną ar daugiau kitų išvardytų vaistinių preparatų SRV gydyti: kortikosteroidus, imunomodulatorius, vaistinius preparatus maliarijai gydyti, nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo.

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 84 % Benlysta gydytų pacientų ir 87 % pacientų, vartojusių placebo. Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija (≥ 5 % SRV sergančių pacientų, gydytų Benlysta kartu su standartine priežiūra, ir ≥ 1 % dažniau nei vartojant placebo) buvo nosiaryklės uždegimas. Pacientų, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis gydant Benlysta buvo 7 %, o vartojant placebo – 8 %.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai (> 5 % pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige ir kurie buvo gydyti Benlysta kartu su standartine priežiūra), buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo organų infekcija ir juostinė pūslelinė (*herpes zoster*). Pacientų, kurių gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis Benlysta gydytų pacientų grupėje buvo 12,9 %, o placebo gydytų pacientų grupėje – 12,9 %.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos. Gauta pranešimų apie Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN), susijusius su gydymu Benlysta (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas	$\geq 1/10$;
dažnas	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$;
nedažnas	nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$;
retas	nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$;
nežinomas	negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikiami mažėjančio sunkumo tvarka. Nurodytas didžiausias dažnis, nustatytas vartojant bet kurią vaistinio preparato formą.

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos ¹	Labai dažnas	Bakterijų sukeltos infekcinės ligos, pvz., bronchitas, šlapimo takų infekcinė liga.
	Dažnas	Virusinis gastroenteritas, faringitas, nazofaringitas, virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Leukopenija.
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos ² .
	Nedažnas	Anafilaksinė reakcija.
	Retas	Uždelsto tipo, ne ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos.
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija.
	Nedažnas	Savižudiškas elgesys, mintys apie savižudybę.
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Migrena.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Viduriavimas, pykinimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Reakcijos injekcijos vietoje ³ , dilgėlinė, išbėrimas.
	Nedažnas	Angioneurozinė edema.
	Nežinomas	Stivenso ir Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Galūnės skausmas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Su infuzija arba injekcija susijusios sisteminės reakcijos ² , karščiavimas.

¹ Daugiau informacijos žr. skyrelyje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ ir 4.4 skyriuje skyrelyje „Infekcijos“.

² „Padidėjusio jautrumo reakcijos“ apima grupę sąvokų, įskaitant anafilaksiją, ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant hipotenziją, angioneurozinę edemą, dilgėlinę ar kitokią išbėrimą, niežulį ir dusulį. „Su infuzija arba injekcija susijusios sisteminės reakcijos“ apima grupę sąvokų ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant bradikardiją, mialgiją, galvos skausmą, išbėrimą, dilgėlinę, karščiavimą, hipotenziją, hipertenziją, galvos svaigimą ir artralgią. Kadangi požymiai ir simptomai iš dalies sutampa, neįmanoma visais atvejais atskirti padidėjusio jautrumo reakcijos nuo sisteminių reakcijų, susijusių su infuzija ar injekcija.

³ Taikoma tik po oda leidžiamai formai.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateikti duomenys yra bendri trijų prieš registraciją atliktų klinikinių tyrimų, kurių metu vaistinis preparatas buvo leidžiamas į veną (tik 10 mg/kg kūno masės dozė į veną), ir po oda vartojamo vaistinio preparato klinikinio tyrimo metu gauti duomenys. Infekcinių ligų ir psichikos sutrikimų skyreliuose taip pat yra nurodyti duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką atlikto tyrimo metu.

Sisteminės reakcijos į infuziją ar injekciją ir padidėjęs jautrumas. Su infuzija ar injekcija susijusios sisteminės reakcijos ir padidėjęs jautrumas dažniausiai pasireiškė vaistinio preparato vartojimo parą, bet ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti ir praėjus kelioms paroms po dozės suleidimo. Didesnė rizika gali būti pacientams, kuriems praityje buvo pasireiškę alergijos įvairiems vaistiniams preparatams ar reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos.

Reakcijų į infuziją ir padidėjusio jautrumo reakcijų, pasireiškusių per 3 paras po infuzijos suleidimo į veną, dažnis buvo 12 % pacientų, vartojusių Benlysta, grupėje ir 10 % placebo grupėje, dėl to prirėkė visam laikui nutraukti gydymą atitinkamai 1,2 % ir 0,3 % pacientų.

Sisteminų reakcijų ir padidėjusio jautrumo reakcijų po injekcijos dažnis per 3 paras po suleidimo po oda buvo 7 % Benlysta grupėje ir 9 % placebo grupėje. Buvo pranešta, kad kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos, susijusios su Benlysta suleidimu po oda, dėl kurių prirėkė visam laikui nutraukti gydymą, pasireiškė 0,2 % Benlysta vartojusių pacientų ir nei vienam pacientui, vartojusiam placebo.

Infekcinės ligos. Infekcinių ligų bendras dažnis prieš registraciją atliktų vartojimo į veną ir vartojimo po oda SRV tyrimų metu abiejose grupėse (ir vartojusių Benlysta, ir vartojusių placebo) buvo 63 %. Infekcinės ligos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 3 % Benlysta vartojusių pacientų ir ne mažiau kaip 1 % dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, buvo virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas ir bakterijų sukelta šlapimo takų infekcinė liga. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo 5 % abiejų grupių pacientų (ir vartojusių Benlysta, ir vartojusių placebo). Sunkiomis sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcinėmis ligomis sirgo, atitinkamai, 0,4 % ir 0 % šių pacientų. Infekcinėmis ligomis, dėl kurių teko nutraukti gydymą vaistiniu preparatu, sirgo 0,7 % Benlysta vartojusių pacientų ir 1,5 % pacientų, vartojusių placebo. Kai kurios infekcinės ligos buvo sunkios arba mirtinos.

Informaciją apie infekcines ligas, pasireiškusias vaikų populiacijos pacientams, sergantiems SRV, žr. toliau esančiame skyrelyje „Vaikų populiacija“.

Remiantis nefrito sergant vilklige tyrimo duomenimis, pacientams buvo skirta foninė standartinė terapija (žr. 5.1 skyrių) ir bendras infekcijų dažnis Benlysta gydytų pacientų grupėje buvo 82 %, palyginti su 76 % pacientų, vartojusių placebo, grupėje. Sunkios infekcijos pasireiškė 13,8 % Benlysta gydytų pacientų ir 17,0 % pacientų, vartojusių placebo. Mirtinos infekcijos pasireiškė 0,9 % (2 iš 224) Benlysta gydytų pacientų ir 0,9 % (2 iš 224) pacientų, vartojusių placebo.

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, 52 savaites trukusio saugumo gydant SRV stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką tyrimo (BEL115467), kurio metu buvo įvertintas suaugusiųjų mirtingumas ir specifiniai nepageidaujami reiškiniai, duomenimis, sunkios infekcinės ligos buvo diagnozuotos 3,7 % Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė į veną) vartojančių pacientų, palyginti su 4,1 % pacientų, kurie vartojo placebo. Vis dėlto, mirtinomis infekcinėmis ligomis (pvz., pneumonija ir sepsiu) sirgo 0,45 % (9 iš 2 002) Benlysta gydytų pacientų, palyginti su 0,15 % (3 iš 2 001) pacientų, vartojusių placebo, o mirtingumas nuo visų priežasčių buvo atitinkamai 0,50 % (10 iš 2 002), palyginti su 0,40 % (8 iš 2 001). Dauguma mirtinų infekcinių ligų pasireiškė per pirmąsias 20 gydymo Benlysta savaites.

Psichikos sutrikimai. Prieš vaistinio preparato registraciją atliktų SRV klinikinių tyrimų, kuriuose vaistinis preparatas buvo leistas į veną, duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 1,2 % (8 iš 674) pacientų, vartojančių Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė, ir 0,4 % (3 iš 675) pacientų, vartojančių placebo. Sunki depresija pasireiškė 0,6 % (4 iš 674) pacientų, vartojančių Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė, ir 0,3 % (2 iš 675) pacientų, vartojančių placebo. Buvo du savižudybės atvejai Benlysta gydytų pacientų grupėje (įskaitant vieną atvejį, kuriuo buvo vartota Benlysta 1 mg/kg kūno masės dozė).

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką atlikto SRV tyrimo duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 1,0 % (20 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir 0,3 % (6 iš 2 001 pacientų, vartojančių placebo). Sunki depresija pasireiškė 0,3 % (7 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir < 0,1 % (1 iš 2 001) pacientų, vartojančių placebo. Bendrai sunkūs savižudiškų minčių arba savižudiško elgesio ar savęs sužalojimo be savižudiškų ketinimų reiškiniai buvo stebėti 0,7 % (15 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir 0,2 % (5 iš 2 001) placebo grupės pacientų. Pranešimų apie savižudybės atvejus kurioje nors grupėje negauta.

Pirmiau nurodytuose SRV gydymo leidžiant į veną tyimuose nebuvo išskirti pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškusių psichikos sutrikimų.

SRV gydymo leidžiant po oda klinikinio tyrimo, į kurį nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškusių psichikos sutrikimų, duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 0,2 % (1 iš 556) pacientų, vartojančių Benlysta, ir nei vienam placebo vartojusiam pacientui. Pranešimų apie sunkius su depresija susijusius reiškinius arba savižudybės atvejus kurioje nors grupėje negauta.

Leukopenija. Leukopenijos, apie kurias buvo pranešta kaip apie nepageidaujamą reiškinį, buvo diagnozuotos 3 % Benlysta vartojusių SRV sergančių pacientų ir 2 % placebo vartojusių pacientų.

Reakcijos injekcijos vietoje. Remiantis SRV gydymo leidžiant po oda tyrimo duomenimis, reakcijos injekcijos vietoje Benlysta ar placebo vartojusiems pacientams pasireiškė atitinkamai 6,1 % (34 iš 556) ir 2,5 % (7 iš 280) dažnumu. Šios reakcijos injekcijos vietoje (dažniausiai skausmas, paraudimas, hematoma, niežėjimas ir sukietėjimas) buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Gydymo dėl jų nutraukti dažniausiai neprireikė.

Vaikų populiacija

Duomenys apie vaikų populiacijos pacientams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas yra pagrįsti vieno tyrimo, kurio metu vaistinis preparatas buvo suleistas po oda, ir vieno tyrimo, kurio metu vaistinis preparatas buvo suleistas į veną, duomenimis.

Remiantis 52 savaičių trukmės atviru būdu atlikto tyrimo, kurio metu 25 SRV sergantiems vaikų populiacijos pacientams (nuo 10 iki 17 metų amžiaus) po oda buvo suleistas Benlysta ir ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų (200 mg dozė pagal kūno masę nustatytu dozavimo intervalu, kartu skiriant pagrindinį gydymą), duomenimis, saugumo vaikų populiacijos pacientams, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda, duomenys atitiko žinomus belimumabo saugumo duomenis.

Remiantis 52 savaičių trukmės placebo kontroliuojamojo tyrimo, kurio metu 53 SRV sergantys pacientai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus) buvo gydyti Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė buvo suleista į veną 0, 14 ir 28 paromis, o vėliau – kas 28 paras, kartu skiriant pagrindinį gydymą), duomenimis, naujų saugumo signalų vaikų populiacijoje (12 metų ir vyresnių pacientų grupėje, n = 43) nepastebėta. Saugumo jaunesniems kaip 12 metų vaikams duomenų yra nedaug (n = 10).

Infekcijos

5–11 metų grupė: buvo pranešta, kad infekcijos buvo diagnozuotos 8 iš 10 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 3 iš 3 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo, o sunkios infekcijos – 1 iš 10 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 2 iš 3 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo (žr. 4.4 skyrių). 12–17 metų grupė: buvo pranešta, kad infekcijos buvo diagnozuotos 22 iš 43 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 25 iš 37 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo, o sunkios infekcijos – 3 iš 43 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 3 iš 37 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo. Atviru būdu atliktos pratęsimo fazės metu buvo užregistruotas vienas mirtinos infekcijos atvejis pacientui, kuriam Benlysta buvo leidžiamas į veną.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinė Benlysta perdozavimo patirtis yra ribota. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta perdozavimo atveju, atitiko tas, kurių tikimasi vartojant belimumabą.

Žmonėms infuzijos būdu į veną pavartojus dvi iki 20 mg/kg kūno masės dozes su 21 dienos pertrauka, nepageidaujamos reakcijos nebuvo dažnesnės ar sunkesnės, palyginti su 1, 4 ar 10 mg/kg kūno masės dozių vartojimu.

Atsitiktinai vaistinio preparato perdozavę pacientai turi būti atidžiai stebimi ir, jeigu reikia, jiems turi būti skiriamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG04.

Veikimo mechanizmas

Belimumabas yra tirpiajam žmogaus B limfocitus stimuliuojančiam baltymui (BLyS, dar vadinamam BAFF ir TNFSF13B) specifinis žmogaus IgG1 λ monokloninis antikūnas. Belimumabas neleidžia tirpiajam BLyS (B ląstelių išlikimo faktoriui) prisijungti prie jo receptorių, esančių ant B ląstelių. Belimumabas tiesiogiai neprisijungia prie B ląstelių, bet prisijungdamas prie BLyS, belimumabas slopina B ląstelių, įskaitant autoreaktyviųjų B ląstelių, išlikimą ir mažina B ląstelių diferenciaciją į imunoglobuliną gaminančias plazmines ląsteles.

Pacientų, sergančių SRV ir kitomis autoimuninėmis ligomis, organizme BLyS titrai padidėja. BLyS titrai plazmoje susiję su SRV ligos aktyvumu. Santykinė BLyS titrų reikšmė SRV patologinei fiziologijai iki galo neišaiškinta.

Farmakodinaminis poveikis

Benlysta vartojančių SRV sergančių pacientų IgG koncentracijų mediana 52-ąją savaitę sumažėjo 11 %, palyginti su 0,7 % padidėjimu placebo vartojantiems pacientams.

Antikūnų prieš dsDNR titrų, 52-ąją savaitę išmatuotų pacientams, kurių organizme prieš pradedant tyrimą buvo aptikti antikūnai prieš dsDNR, mediana vartojant Benlysta sumažėjo 56 %, palyginti su 41 % vartojant placebo. 18 % Benlysta gydytų pacientų, kurių organizme prieš pradedant tyrimą buvo aptikti antikūnai prieš dsDNR, 52-ąją savaitę antikūnų prieš dsDNR neaptikta, palyginti su 15 % placebo vartojančių pacientų.

Tiriant SRV sergančius pacientus, kurių organizme buvo mažai komplemento, normalūs C3 ir C4 titrai 52-ąją savaitę buvo nustatyti atitinkamai 42 % ir 53 % Benlysta vartojusių pacientų bei atitinkamai 21 % ir 20 % placebo vartojusių pacientų.

Benlysta reikšmingai sumažina kraujotakoje esančių visų, pereinamųjų, naiviųjų ir SRV B ląstelių, o taip pat plazmocitų kiekį 52-ąją savaitę. Naiviųjų ir pereinamųjų B ląstelių, o taip pat SRV B ląstelių pogrupio

sumažėjimas anksčiausiai buvo pastebėtas 8-ąją savaitę. Atminties ląstelių iš pradžių padaugėjo, o vėliau jų kiekis palaipsniui sumažėjo iki pradinio 52-ąją savaitę.

B ląstelių ir IgG atsakas į ilgalaikį gydymą į veną vartojamu Benlysta buvo įvertintas nekontroliuojamojo tęstinio SRV tyrimo metu. Po 7 su puse metų gydymo (įskaitant 72 pagrindinio tyrimo savaites) buvo stebėtas žymus pastovus įvairių pogrupių B ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio naiviųjų B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana buvo 87 %, atminties B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana buvo 67 %, aktyvintųjų B ląstelių kiekio sumažėjimo mediana buvo 99 %, o plazmocitų kiekio sumažėjimo mediana buvo 92 % po ilgesnio kaip 7 metų gydymo. IgG koncentracijų sumažėjimo mediana po maždaug 7 metų buvo 28 %, o 1,6 % tiriamųjų IgG koncentracijos sumažėjo iki mažesnių kaip 400 mg/dl koncentracijų. Pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius dažnis gydymo kurso metu dažniausiai nekito arba mažėjo.

Remiantis pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, duomenimis, po gydymo Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė į veną) arba placebo buvo stebėtas IgG koncentracijų serume padidėjimas, kuris buvo susijęs su proteinurijos sumažėjimu. Kaip ir tikėtasi, atsižvelgiant į žinomą belimumabo veikimo mechanizmą, Benlysta grupėje, palyginti su placebo, buvo stebėtas mažesnis IgG koncentracijų serume padidėjimas. IgG koncentracijos procentinio padidėjimo 104-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, mediana buvo 17 % leidžiant Benlysta ir 37 % vartojant placebo. Stebėti autoantikūnų kiekio sumažėjimas, komplemento padaugėjimas ir bendro cirkuliuojančių B ląstelių kiekio bei B ląstelių pogrupių kiekio sumažėjimas atitiko SRV tyrimų duomenis.

Vieno vartojimo į veną tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai (6–17 metų amžiaus), ir vieno vartojimo po oda tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai (10–17 metų amžiaus), duomenimis, farmakodinaminis atsakas atitiko suaugusiųjų duomenis (žr. 4.2 skyrių).

Imunogeniškumas

Vartojimo po oda tyrimo metu buvo ištirti 550 suaugusių pacientų, sergančių SRV, serumo mėginiai ir gydymo metu arba po gydymo 200 mg belimumabo doze po oda antikūnų prieš belimumabą nenustatyta. Remiantis nefrito sergant vilklige tyrimo, kurio metu Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė į veną buvo suleista 224 suaugusiems pacientams, duomenimis, antikūnų prieš belimumabą neaptikta.

Vieno vartojimo į veną tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys 6–17 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientai (n = 53), ir vieno vartojimo po oda, kuriame dalyvavo SRV sergantys 10–17 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientai (n = 25), duomenimis, nė vienam pacientui nesusiformavo antikūnų prieš belimumabą (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis efektyvumas ir saugumas

SRV

Injekcija po oda

Po oda leidžiamo Benlysta veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo 52 savaitių trukmės III fazės tyrimo (HGS1006-C1115; BEL112341), kuriame dalyvavo 836 suaugę pacientai, kuriems pagal Amerikos reumatologijos kolegijos klasifikacijos kriterijus kliniškai buvo diagnozuota SRV, metu. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie patikros metu sirgo aktyvia SRV, apibūdinama ≥ 8 balais pagal *SELENA-SLEDAI* (*SELENA* = angl. *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* – nacionalinis estrogenų saugumo įvertinimas sisteminė raudonąja vilklige sergantiems pacientams; *SLEDAI* = angl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* – sisteminės raudonosios vilkligės ligos aktyvumo indeksas) ir buvo nustatyti antikūnai prieš branduolį (APB arba prieš dsDNR) (APB titrai $\geq 1:80$ ir [arba] aptikti antikūnai prieš dsDNR [≥ 30 vienetų/ml]). Pacientams buvo skirtas pastovus SRV gydymo planas (standartinė priežiūra), pagal kurį buvo vartojami bet kurie iš šių vaistinių preparatų (po vieną arba derinius): kortikosteroidai, vaistiniai preparatai maliarijai gydyti, NVNU arba kiti imunosupresantai. Pacientai, kurie sirgo sunkia aktyvia vilklige su centinės nervų sistemos pažeidimu arba sunkiu su aktyvia vilklige susijusiu nefritu, į tyrimą nebuvo įtraukiami.

Šis tyrimas buvo atliktas JAV, Pietų Amerikoje, Europoje ir Azijoje. Pacientų amžiaus mediana buvo 37 metai (kitimo sritis – nuo 18 iki 77 metų) ir daugumą jų (94 %) buvo moterys. Foniniam gydymui buvo vartoti kortikosteroidai (86 %; > 7,5 mg prednizono ekvivalentų per parą 60 %), imunosupresantai (46 %) ir vaistiniai preparatai maliarijai gydyti (69 %). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu santykiu 2:1 buvo paskirti vartoti 200 mg belimumabo dozė arba placebo, suleidžiant po oda vieną kartą per savaitę 52 savaites.

Tyrimo pradžioje 62,2 % pacientų buvo nustatytas didelis ligos aktyvumas (≥ 10 balų pagal *SELENA SLEDAI*), 88 % pacientų buvo nustatyta gleivinių ir odos, 78 % – griaučių raumenų, 8 % – kraujo, 12 % – inkstų ir 8 % – kraujagyslių pažeida.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė vertinamoji baigtis (SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas), apibūdinama kiekvieno iš toliau išvardytų kriterijų atsaku 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu.

- *SELENA-SLEDAI* balo sumažėjimas ≥ 4 vienetų, ir
- nėra naujo A organų domeno balo pagal Britanijos salų vilkligės įvertinimo grupę (angl. *British Isles Lupus Assessment Group [BILAG]*) arba 2 naujų *BILAG* B organų domeno balų, ir
- nėra pablogėjimo (padidėjimo $\leq 0,30$ vienetų) pagal bendrąjį gydytojo įvertinimo (BGĮ) balą.

SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas nurodo SRV ligos aktyvumo sumažėjimą be kurios nors organų sistemos būklės arba bendros paciento būklės pablogėjimo.

1 lentelė. Atsako dažnis 52-ąją savaitę

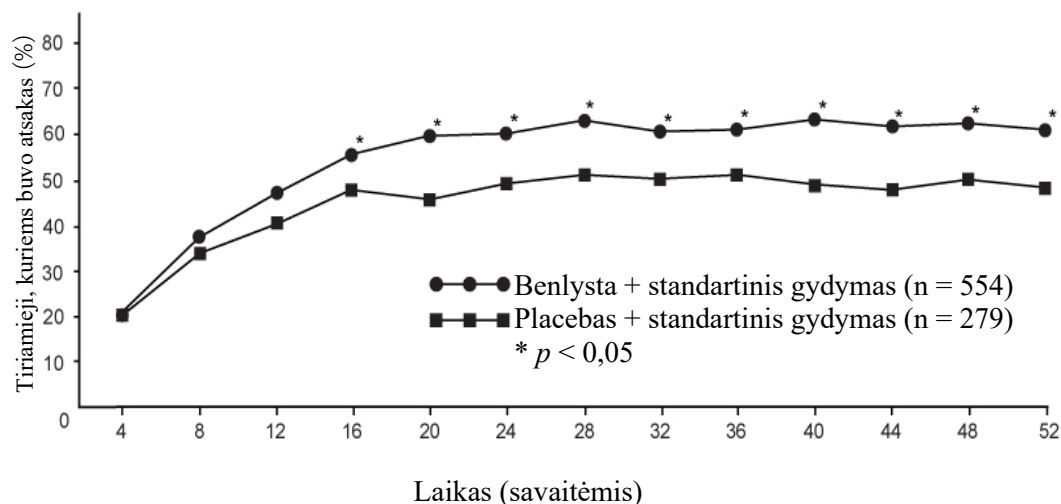
Atsakas ¹	Placebas ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg per savaitę (n = 554)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Stebėtas skirtumas, palyginti su placebo		12,98 %
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,68 (1,25, 2,25)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indekso sudedamosios dalys		
Pacientų, kurių <i>SELENA-SLEDAI</i> balas sumažėjo 4 vienetais ar daugiau, procentinė dalis	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Pacientų, kurių <i>BILAG</i> indeksas nepablogėjo, procentinė dalis	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Pacientų, kurių BGĮ balas nepablogėjo, procentinė dalis	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analizuojant duomenis, buvo pašalinti visų tiriamųjų, kuriems trūko pradinio bet kurio komponento įvertinimo, duomenys (1 placebo; 2 Benlysta grupėse).

² Visiems pacientams buvo skirtas standartinis gydymas.

Skirtumai tarp dviejų gydymo grupių buvo pastebėti 16-ąją savaitę ir išsilaikė iki 52-osios savaitės (1 paveikslas).

1 paveikslas. SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dalis pagal apsilankymus



SRV paūmėjimas buvo apibūdinamas modifikuotu *SELENA SLEDAI* SRV paūmėjimo indeksu. Pirmojo paūmėjimo rizika per 52 savaitių stebėjimo laikotarpį Benlysta gydymo grupėje sumažėjo 22 %, palyginti su grupe, kurioje buvo vartotas placebo (rizikos santykis = 0,78, $p = 0,0061$). Laiko iki pirmojo paūmėjimo mediana pacientų, kuriems pasireiškė paūmėjimas, vartojančių Benlysta, grupėje pailgėjo, palyginti su placebo grupe (190 parų, palyginti su 141 para). Sunkus paūmėjimas buvo stebėtas 10,6 % Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su 18,2 % placebo vartojančių pacientų per 52 stebėjimo savaites (stebėtas skirtumas tarp gydymų = -7,6 %). Sunkaus paūmėjimo rizika Benlysta vartojimo grupėje sumažėjo 49 % per 52 stebėjimo savaites palyginti su placebo grupe (rizikos santykis = 0,51; $p = 0,0004$). Laiko iki pirmojo paūmėjimo mediana pacientų, kuriems pasireiškė sunkus paūmėjimas, vartojančių Benlysta, grupėje pailgėjo, palyginti su placebo grupe (171 para, palyginti su 118 parų).

Pacientų, kurie tyrimo pradžioje vartojo didesnę kaip 7,5 mg prednizono (arba lygiavertę kito kortikosteroido) paros dozę ir kuriems vidutinė kortikosteroido dozė nuo 40-os iki 52-os savaitės buvo sumažinta ne mažiau kaip 25 % iki dozės, atitinkančios $\leq 7,5$ mg prednizono per parą, procentinė dalis Benlysta vartojimo grupėje buvo 18,2 %, o placebo grupėje – 11,9 % ($p = 0,0732$).

Vartojant Benlysta, palyginti su placebo, palengvėjo nuovargis pagal *FACIT* nuovargio skalę. Koreguotasis vidutinis balų pokytis 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, buvo reikšmingai didesnis vartojant Benlysta, palyginti su placebo (4,4, palyginti su 2,7, $p = 0,0130$).

Pagrindinės vertinamosios baigties analizė pogrupiuose atskleidė didesnę naudą pacientams, kurie sirgo aktyvesne liga, įskaitant pacientus, kurių *SELENA SLEDAI* balai buvo ≥ 10 , arba pacientus, kuriems reikėjo vartoti steroidus ligai kontroliuoti, arba pacientus, kurių organizme buvo mažai komplemento.

Papildomai, anksčiau nustatytoje serologiškai aktyvių pacientų, kurie turėjo mažai komplemento ir kuriems buvo aptikti antikūnai prieš dsDNA prieš pradedant gydymą, grupėje taip pat pasireiškė didesnis santykinis atsakas (duomenis apie šią didesnio aktyvumo grupę žr. 2 lentelėje).

2 lentelė. Pacientai, kurių organizme buvo mažai komplemento ir aptikti antikūnai prieš dsDNR prieš pradedant gydymą

Pogrupis	Aptikti antikūnai prieš dsDNR IR mažai komplemento	
	Placebas	Benlysta 200 mg per savaitę
	(n = 108)	(n = 246)
<i>SRI</i> atsako dažnis 52-ąją savaitę ¹ (%)	47,2	64,6 (p = 0,0014)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		17,41
Sunkūs paūmėjimai per 52 savaites	(n = 108)	(n = 248)
Pacientai, kuriems pasireiškė sunkus paūmėjimas (%)	31,5	14,1
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		17,4
Laikas iki sunkaus paūmėjimo [rizikos santykis (95 % PI)]		0,38 (0,24, 0,61) (p < 0,0001)
	(n = 70)	(n = 164)
Prednizono dozės sumažinimas ≥ 25 %, palyginti su pradine, iki $\leq 7,5$ mg per parą per laikotarpį nuo 40-osios iki 52-osios savaitės ² (%)	11,4	20,7 (p = 0,0844)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		9,3
	(n = 108)	(n = 248)
<i>FACIT</i> nuovargio balo pagerėjimas 52-ą savaitę, palyginti su pradiniu (vidurkis)	2,4	4,6 (p = 0,0324)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (skirtumo mediana)		2,1

¹ Iš *SRI* atsako dažnio 52-ąją savaitę analizės buvo pašalinti visų tiriamųjų, kuriems trūksta pradinio įvertinimo, duomenys (2 Benlysta grupėje).

² Pacientams, kurių pradinė prednizono dozė buvo didesnė kaip 7,5 mg per parą.

Gydymo Benlysta, derinant su vienu rituksimabo ciklu, veiksmingumas ir saugumas buvo tirti III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo 104 savaičių trukmės tyrimo, į kurį buvo įtraukti 292 pacientai, metu (*BLISS-BELIEVE*). Svarbiausioji vertinamoji baigtis – tai dalis tiriamųjų, kurių ligos kontrolės būklė 52-ąją savaitę buvo įvertinta 2 ar mažiau *SLEDAI-2K* balų ir tokia būklė buvo pasiekta be imunosupresantų vartojant 5 mg ar mažiau prednizono per parą ekvivalentišką kortikosteroidų dozę. Tai buvo pasiekta 19,4 % (n = 28 iš 144) Benlysta kartu su rituksimabu gydytų pacientų ir 16,7 % (n = 12 iš 72) pacientų, gydytų Benlysta kartu su placebo (šansų santykis 1,27; 95 % PI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Didesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis (91,7 %, palyginti su 87,5 %), pavojingų nepageidaujamų reiškinių dažnis (22,2 %, palyginti su 13,9 %) ir pavojingų infekcijų dažnis (9,0 %, palyginti su 2,8 %) buvo stebėti pacientus gydant Benlysta kartu su rituksimabu, palyginti su pacientais, kurie Benlysta vartojo kartu su placebo.

Nefritas sergant vilklige

Injekcija po oda

Po oda leidžiamos Benlysta 200 mg dozės veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, pagrįstas Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozės vartojimo į veną bei farmakokinetikos modeliavimo ir imitavimo tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Į pirmiau aprašytą SRV gydymo suleidžiant vaistinį preparatą po oda tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuotas sunkus aktyvus nefritas sergant vilklige. Vis dėlto, pradedant tyrimą, 12 % pacientų turėjo inkstų pažeidimą (atsižvelgiant į *SELENA SLEDAI* vertinimą). Buvo atliktas toliau aprašytas aktyvaus nefrito sergant vilklige tyrimas.

Infuzija į veną

Į veną per 1 valandos laikotarpį 0, 14-ąją, 28-ąją dienomis ir po to kas 28 paras suleidžiamos Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozės veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 104 savaičių trukmės atsitiktinių imčių (1:1), dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo III fazės tyrimo (BEL114054), kuriame dalyvavo 448 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, metu. Atsižvelgiant į *ACR* (angl. *the American College of Rheumatology* – JAV reumatologijos kolegijos) klasifikacijos kriterijus, pacientams buvo nustatyta SRV klinikinė diagnozė, atlikus biopsiją įrodytas III, IV ir (arba) V klasės nefritas sergant vilklige ir nustatyta aktyvi inkstų liga atrankos metu, kuri turėjo būti gydoma skiriant standartinę terapiją. Į standartinę terapiją buvo įtraukti kortikosteroidai: nuo 0 iki 3 metilprednizolono infuzijų į veną (po 500-1 000 mg per vieną infuziją), po to – 0,5-1 mg/kg prednizono per parą per burną, iš viso per parą išgeriant 60 mg ar mažesnę paros dozę, dozę palaipsniui sumažinant iki 10 mg ir mažesnės paros dozės 24-ąją savaitę, kartu:

- vartojant per burną 1-3 g mikofenolato mofetilio dozę per parą arba 720–2 160 mg mikofenolato natrio druskos dozę per parą indukciniam ir palaikomajam gydymui; arba
- kas 2 savaites suleidžiant 500 mg ciklofosfamido dozės infuzijas į veną (6 infuzijos indukciniam gydymui), o vėliau skiriant palaikomąjį gydymą tikslinė 2 mg/kg azatioprino paros doze per burną.

Šis tyrimas buvo vykdytas Azijoje, Šiaurės Amerikoje, Pietų Amerikoje ir Europoje. Pacientų amžiaus mediana – 31 metai (kitimo sritis: 18–77 metai). Dauguma tiriamųjų buvo moteriškos lyties (88 %).

Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis – pirminis veiksmingumas, atsižvelgiant į inkstų atsaką (PVIA) 104-ąją savaitę, apibrėžiamas kaip 100-ąją savaitę pasireiškęs atsakas, patvirtintas 104-ąją savaitę pakartotinai išmatavus toliau išvardytus parametrus: baltymo : kreatinino santykis šlapime (šBKS) 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ar mažesnis ir apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) 60 ml/min./1,73 m² ar didesnis arba aGFG sumažėjimas yra ne didesnis kaip 20 %, palyginti su iki ligos paūmėjimo buvusiais rodmenimis.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys:

- pilnas inkstų atsakas (PIA), apibrėžiamas kaip 100-ąją savaitę pasireiškęs atsakas, patvirtintas 104-ąją savaitę pakartotinai išmatavus toliau išvardytus parametrus: šBKS mažesnis kaip 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ir aGFG 90 ml/min./1,73 m² ar didesnis arba aGFG sumažėjimas yra ne didesnis kaip 10 %, palyginti su buvusiais iki ligos paūmėjimo rodmenimis;
- PVIA 52-ąją savaitę;
- laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio arba mirties (su inkstais susijęs reiškinys apibrėžiamas kaip galutinės stadijos inkstų ligos pirmasis pasireiškimas, kreatinino koncentracijos serume padvigubėjimas, inkstų funkcijos pablogėjimas [apibūdinamas proteinurijos padidėjimu ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimu] arba su inkstų liga susijusių tyrimo laikotarpiu draudžiamų vaistinių preparatų vartojimas).

Atsižvelgiant į PVIA ir PIA vertinamąsias baigtis, pacientai, kuriems steroidų vartojimas nuo 24-osios savaitės buvo sumažintas iki 10 mg ar mažesnės paros dozės, laikomi patyrusiais atsaką. Atsižvelgiant į šias vertinamąsias baigtis, pacientai, kurie anksčiau laiko nutraukė gydymą, buvo gydyti draudžiamais vaistiniais preparatais arba anksti pasitraukė iš tyrimo, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą.

Pacientų, kuriems pasireiškė PVIA 104-ąją savaitę, dalis buvo reikšmingai didesnė pacientams vartojant Benlysta, palyginti su placebo. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys taip pat parodė reikšmingą pagerėjimą vartojant Benlysta, palyginti su placebo (3 lentelė).

3 lentelė. Veiksmingumo suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Placebas n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Stebėtas skirtumas, palyginti su placebu	Šansų santykis arba rizikos santykis, palyginti su placebu (95 % PI)	P- reikšmė
PVIA 104-ąją savaitę ¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	32,3 %	43,0 %	10,8 %	ŠS 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
PVIA dedamosios					
Baltymo: kreatinino santykis šlapime ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	ŠS 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
aGFG ≥ 60 ml/min./1,73 m ² arba aGFG nesumažėja > 20 % nuo prieš ligos paūmėjimą buvusio rodmens	50,2 %	57,4 %	7,2 %	ŠS 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Nepažeidė gydymo pagal protokolą ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	ŠS 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PIA 104-ąją savaitę ¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	19,7 %	30,0 %	10,3 %	ŠS 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
PIA dedamosios					
Baltymo: kreatinino santykis šlapime < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	ŠS 1,58 (1,05, 2,38)	0,0268
aGFG ≥ 90 ml/min./1,73m ² arba aGFG nesumažėja > 10 % nuo prieš ligos paūmėjimą buvusio rodmens	39,9 %	46,6 %	6,7 %	ŠS 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Nepažeidė gydymo pagal protokolą ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	ŠS 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PVIA 52-ąją savaitę¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	35,4 %	46,6 %	11,2 %	ŠS 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinių ar mirties ¹ Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, procentinė dalis ²	28,3 %	15,7 %	-		
Laikotarpis iki reiškinių [rizikų santykis (95 % PI)]			-	RS 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

¹ PVIA 104-ąją savaitę duomenys buvo įtraukti į pirminę veiksmingumo analizę. PIA 104-ąją savaitę, PVIA 52-ąją savaitę ir laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio ar mirties buvo įtraukti į iš anksto apibrėžtą hierarchinę analizę.

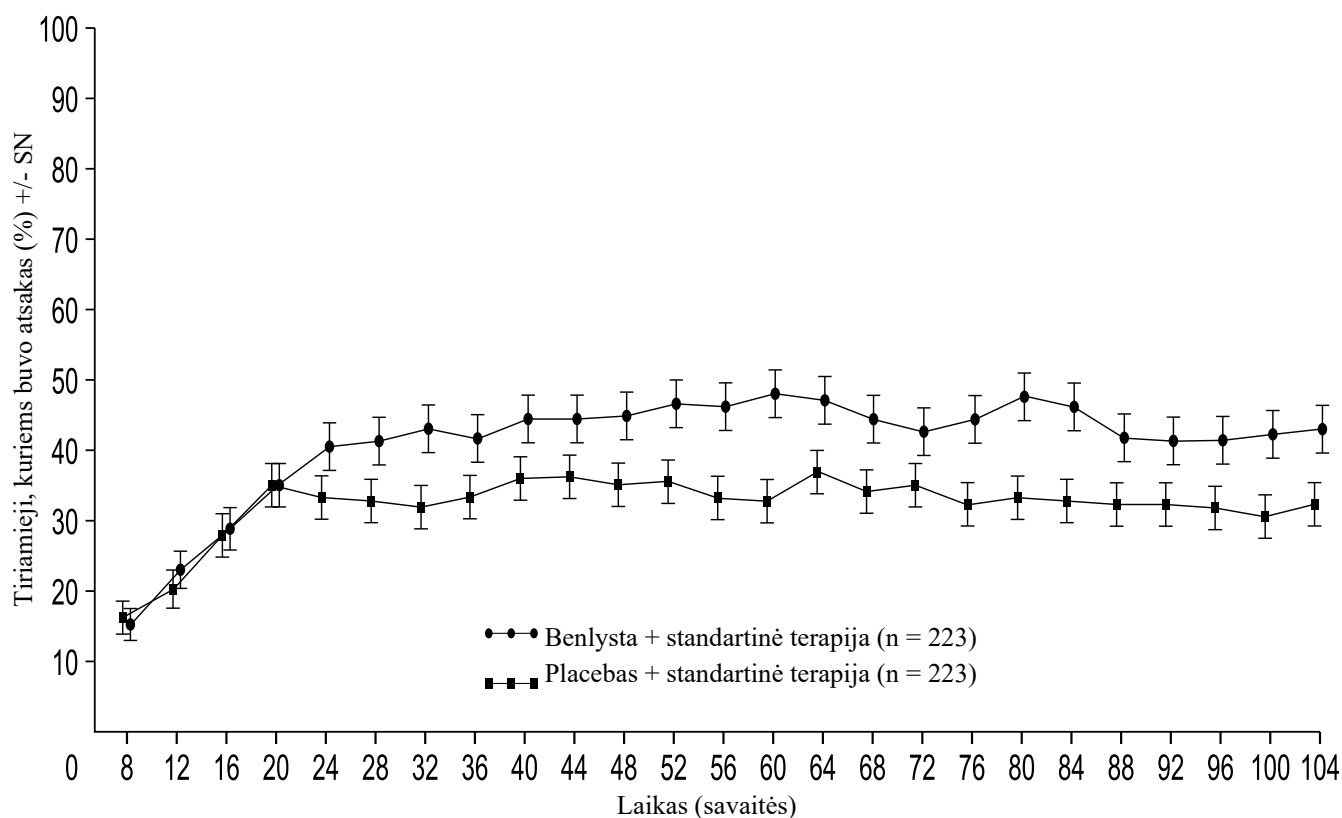
² Į analizę neįtraukus mirties atvejų (1 vartojant Benlysta; 2 vartojant placebo), pacientų, kuriems pasireiškė su inkstais susijęs reiškinys, procentinė dalis vartojant Benlysta buvo 15,2 %, palyginti su 27,4 % vartojant placebo (RS = 0,51; 95 % PI: 0,34, 0,78).

³ Gydomo pagal protokolą pažeidimas: pacientai, kurie vartojo vaistinių preparatų, kurių vartojimas draudžiamas pagal protokolą.

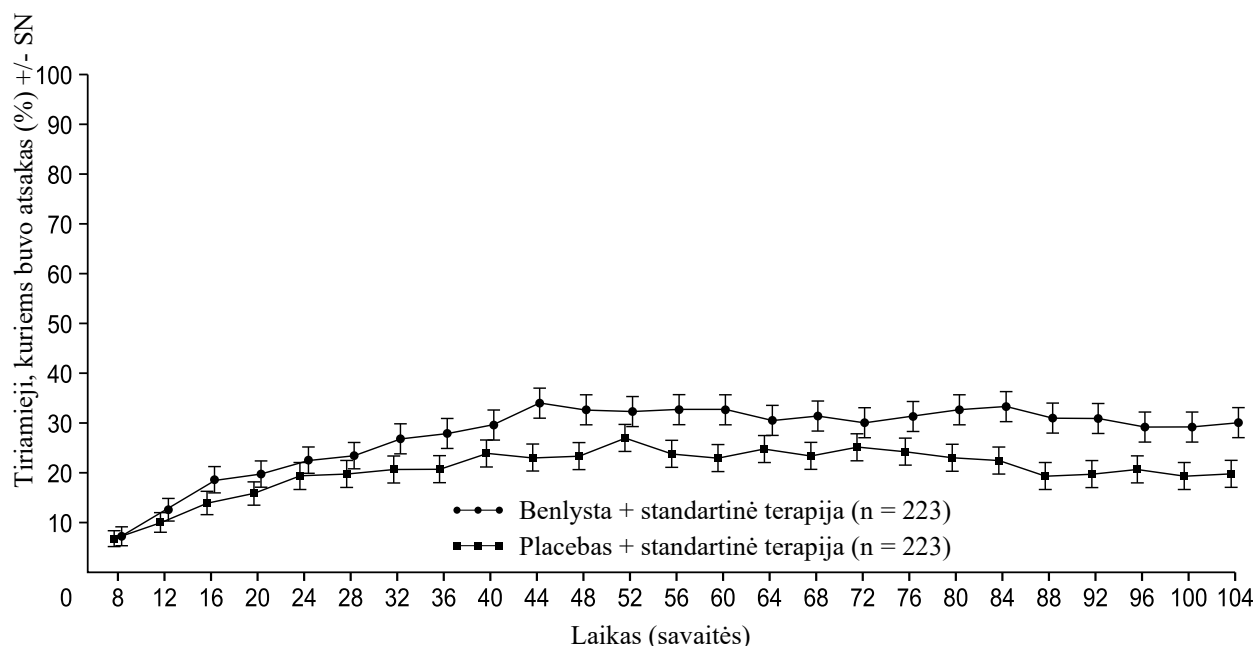
Skaitiniu požiūriu didesnė procentinė dalis Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, pasiekė PVIA pradedant nuo 24-osios savaitės ir toks skirtumas tarp gydymo būdų išsilaikė iki 104-osios savaitės. Pradedant 12-ąją savaitę, skaitiniu požiūriu didesnė procentinė dalis Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, pasiekė PIA ir toks skaitinis skirtumas išsilaikė iki 104-osios savaitės (2 paveikslas).

2 paveikslas. Atsako suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, dažnis pagal apsilankymus

Pirminis veiksmingumas, atsižvelgiant į inkstų atsaką (PVIA)

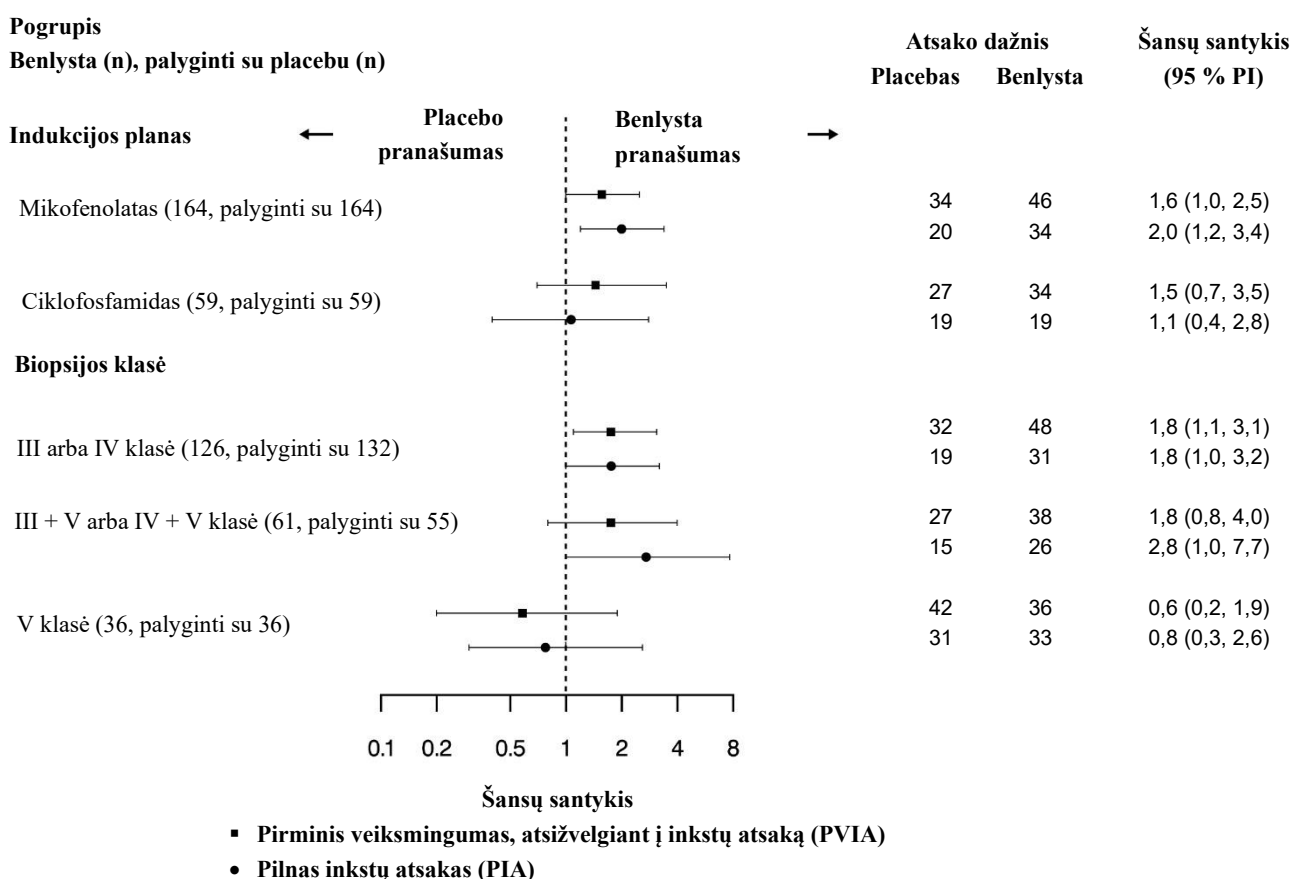


Pilnas inkstų atsakas (PIA)



Remiantis aprašomosiomis pogrupių analizėmis, pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys (PVIA ir PIA) buvo tiriamos, atsižvelgiant į indukcinio gydymo planą (mikofenolatas ar ciklofosfamidas) ir biopsijos klasę (III ar IV, III + V ar IV + V, ar V klasės) (3 paveikslas).

3 paveikslas. PVIA ir PIA šansų santykis 104-ąją savaitę pagal pogrupius



Amžius ir rasė

Amžius

Placebu kontroliuojamųjų SRV tyrimų duomenimis, veiksmingumo ar saugumo skirtumų sulėidžiant Benlysta 65 metų ir vyresniems pacientams į veną arba po oda, palyginus su bendrąja populiacija, nepastebėta. Visgi, 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius (62 pacientai veiksmingumo ir 219 pacientų saugumo vertinimui) buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jiems atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

Juodaodžiai pacientai

Placebu kontroliuojamuosiuose po oda leidžiamo Benlysta tyrimuose dalyvavo per mažai juodaodžių pacientų, kad būtų galima pateikti reikšmingas išvadas apie rasės įtaką klinikinėms baigtims.

Buvo tirtas į veną leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas juodaodžiams pacientams. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti Benlysta 120 mg ir 400 mg miltelių koncentratui infuziniam tirpalui preparato charakteristikų santraukose.

Vaikų populiacija

SRV

Injekcija po oda

Benlysta 200 mg injekcinio tirpalo sulėidimo užpildytu švirkštu tyrimų su vaikų populiacijos pacientais neatlikta (žr. 4.2 skyrių). Benlysta 200 mg injekcinį tirpalą leidžiant užpildytu švirkštikliu, Benlysta sulėidimo po oda aktyvia SRV sergantiems vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų amžiaus, bet jaunesniems kaip 18 metų, saugumas ir veiksmingumas yra pagrįstas farmakokinetikos populiacijoje ir imitaciniu modeliavimu, į kurį buvo įtraukti atviru būdu atlikto farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo 25 aktyvia SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai, kuriems Benlysta buvo sulėistas po oda (200908), ir tyrimo, kuriame dalyvavo aktyvia SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai, kuriems Benlysta buvo sulėistas į veną (*PLUTO*), duomenys, kurie aprašyti toliau (žr. 5.2 skyrių).

Infuzija į veną

Benlysta saugumas ir veiksmingumas buvo tirti atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo 52 savaitų trukmės tyrimo (*PLUTO*), kuriame dalyvavo 93 vaikų populiacijos pacientai, kuriems, remiantis *ACR* klasifikacijos kriterijais, buvo diagnozuota SRV, metu. Atrankos patikros metu pacientai sirgo aktyvia SRV liga, apibūdinama 6 ir daugiau *SELENA-SLEDAI* balų ir aptiktais autoantikūnais, kaip aprašyta suaugusiųjų tyrimuose. Pacientams buvo skirtas pastovus SRV gydymo planas (priežiūros standartas) ir buvo taikomi panašūs įtraukimo kriterijai, kaip ir suaugusiųjų tyrimuose. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas sunkus aktyvus nefritas sergant vilklige, sunki aktyvi CNS vilkligė, pirminis imunodeficitas, IgA stoka arba ūminės ar lėtinės infekcijos, kurias reikia gydyti, nebuvo įtraukiami į tyrimą. Tyrimas buvo atliktas JAV, Pietų Amerikoje, Europoje ir Azijoje. Pacientų amžiaus mediana – 15 metų (kitimo sritis – nuo 6 iki 17 metų). 5–11 metų amžiaus grupėje (n = 13) *SELENA-SLEDAI* balų kitimo sritis buvo nuo 4 iki 13, o 12–17 metų amžiaus grupėje (n = 79) *SELENA-SLEDAI* balų kitimo sritis buvo nuo 4 iki 20. Dauguma (94,6 %) pacientų buvo moteriškos lyties. Tyrimas nebuvo pagrįstas jokiais statistiniais palyginimais, o visi duomenys buvo aprašomojo pobūdžio.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas (angl. *the SLE Responder Index, SRI*) 52-ąją savaitę kaip aprašyta suaugusiųjų vartojimo į veną tyrimuose. Vartojant Benlysta, palyginti su placebo, didesnei daliai vaikų populiacijos pacientų buvo pasiektas *SRI* atsakas. Atskirų vertinamosios baigties sudedamųjų dalių atsakas atitiko *SRI* atsaką (4 lentelė).

4 lentelė. Atsako dažnis 52-ąją savaitę vaikų populiacijoje

Atsakas ¹	Placebas (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas (%)	43,6 (17 iš 39)	52,8 (28 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,49 (0,64, 3,46)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indekso sudedamosios dalys		
Pacientų, kurių <i>SELENA-SLEDAI</i> balas sumažėjo 4 vienetais ar daugiau, procentinė dalis (%)	43,6 (17 iš 39)	54,7 (29 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Pacientų, kurių <i>BILAG</i> indeksas nepablogėjo, procentinė dalis (%)	61,5 (24 iš 39)	73,6 (39 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Pacientų, kurių BGĮ nepablogėjo, procentinė dalis (%)	66,7 (26 iš 39)	75,5 (40 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹Analizuojant duomenis, buvo pašalinti visų tiriamųjų, kuriems trūko pradinio bet kurios sudedamosios dalies įvertinimo, duomenys (1 placebo grupėje).

Remiantis pacientų, kuriems pasireiškė sunkus paūmėjimas, duomenimis, tyrimo dienos, kurią pasireiškė pirmasis sunkus paūmėjimas, mediana buvo 150 diena gydymo Benlysta ir 113 diena placebo grupėje. Per 52 stebėjimo savaites sunkius paūmėjimus patyrė 17,0 % tiriamųjų Benlysta grupėje, palyginti su 35,0 % placebo grupės tiriamųjų (pastebėtas skirtumas tarp gydymo būdų = 18,0 %; rizikos santykis = 0,36, 95 % PI: 0,15, 0,86). Tai atitiko vartojimo į veną suaugusiesiems klinikinių tyrimų duomenis.

Atsižvelgiant į Tarptautinės vaikų reumatologijos tyrimų organizacijos / Amerikos reumatologijos koledžo (angl. *the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation / American College of Rheumatology, PRINTO / ACR*) jaunatvinės (juvenilinės) SRV atsako vertinimo kriterijus, pagerėjimas buvo nustatytas didesnei daliai vaikų populiacijos pacientų, kuriems buvo suleistas Benlysta, palyginti su placebo (5 lentelė).

5 lentelė. *PRINTO* / *ACR* atsako dažnis 52-ąją savaitę

	Dalis pacientų, kurių bet kurios 2 iš 5 sudedamųjų dalių ¹ pagerėjo mažiausiai 50 % ir ne daugiau kaip viena liko pablogėjusi daugiau kaip 30 %		Dalis pacientų, kurių bet kurios 3 iš 5 sudedamųjų dalių ¹ pagerėjo mažiausiai 30 % ir ne daugiau kaip viena liko pablogėjusi daugiau kaip 30 %	
	Placebas n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebas n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Atsakas, n (%)	14 iš 40 (35,0)	32 iš 53 (60,4)	11 iš 40 (27,5)	28 iš 53 (52,8)
Pastebėtas skirtumas, palyginti su placebo		25,38		25,33
Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹Nustatyti penkių *PRINTO* / *ACR* sudedamųjų dalių procentiniai pakylčiai 52-ąją savaitę: tėvų bendrojo įvertinimo (tėvų BI), PGI, *SELENA SLEDAI* balo, proteinurijos per 24 valandas ir fizinio funkcionavimo domeno balas pagal Vaikų populiacijos pacientų gyvenimo kokybės aprašo bendrąją pagrindinę skalę (angl. *the Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale, PedsQL GC*).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Toliau pateikti po oda leidžiamo vaistinio preparato farmakokinetikos duomenys yra pagrįsti 661 tiriamojo, iš kurių 554 buvo diagnozuota SRV ir 107 buvo sveiki tiriamieji, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda, populiacijos duomenimis.

Absorbcija

Užpildytame švirkšte esantis Benlysta yra suleidžiamas injekcijos po oda būdu.

Po oda suleisto belimumabo biologinis prieinamumas buvo maždaug 74 %. Pusiausvyros apykaita buvo pasiekta maždaug po 11 savaičių vartojimo po oda. Didžiausia belimumabo koncentracija serume (C_{max}) pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 108 µg/ml.

Pasiskirstymas

Belimumabas pasiskirstė audiniuose, jo bendrasis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis (V_{ss}) buvo maždaug 5 litrai.

Biotransformacija

Belimumabas yra baltymas ir, manoma, kad jis metabolizuojamas, suardant į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis, veikiant plačiai paplitusiems proteoliziniams fermentams. Įprasti biotransformacijos tyrimai neatlikti.

Eliminacija

Po oda suleisto belimumabo galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo 18,3 paros. Sisteminis klirensas buvo 204 ml per parą.

Nefrito sergant vilklige tyrimas

Buvo atlikta farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė, apimanti 224 suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige ir kuriems į veną suleista Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė (0, 14, 28 dienomis ir po to – kas 28 paros iki 104 savaitių), duomenis. Belimumabo klirensas iš pacientų, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, organizmo dėl inkstų ligos aktyvumo iš pradžių buvo didesnis nei stebėtas SRV tyrimuose. Vis dėlto, po 24 gydymo savaitių visą likusį tyrimo laikotarpį belimumabo klirensas ir ekspozicija buvo panašūs į stebėtus suaugusių SRV sergančių pacientų, kurie gydyti belimumabo 10 mg/kg kūno masės dozė į veną, organizme.

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje modeliavimo ir imitavimo tyrimų duomenimis, prognozuojama, kad su vilklige susijusiu nefritu sergančių suaugusiųjų organizme pusiausvyros apykaitos vidutinės koncentracijos vartojant 200 mg belimumabo dozė vieną kartą per savaitę po oda yra panašios į išmatuotas suaugusiesiems, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, vartojantiems 10 mg/kg kūno masės belimumabo dozė į veną kas 4 savaites.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija. Benlysta 200 mg injekcinio tirpalo suleidimo užpildytu švirkštu tyrimų su vaikų populiacijos pacientais neatlikta (žr. 4.2 skyrių). Benlysta 200 mg injekcinį tirpalą leidžiant užpildytu švirkštikliu, po oda leidžiamo belimumabo farmakokinetikos duomenys yra pagrįsti 25 pacientų, dalyvavusių II fazės farmakokinetikos SRV sergančių vaikų, kuriems belimumabas buvo suleistas po oda, populiacijoje tyrime ir II fazės tyrime, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai, kuriems belimumabas buvo vartojamas į veną, farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize. Apskaičiuota, kad belimumabo vidutinės koncentracijos pusiausvyros apykaitos sąlygomis po 200 mg belimumabo dozės suleidimo nuo 5 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientams po oda [kas savaitę (pacientams, kurių kūno masė yra ≥ 50 kg), kas 10 dienų (pacientams, kurių kūno masė yra nuo 30 iki < 50 kg) arba kas 2 savaites (pacientams, kurių kūno masė yra nuo 15 iki < 30 kg)], yra panaši į SRV sergančių suaugusių tiriamųjų po 200 mg belimumabo dozės suleidimo po oda kas savaitę ir panaši į SRV sergančių vaikų populiacijos pacientų po 10 mg/kg kūno masės dozės suleidimo į veną 0, 14 ir 28 dienomis, o vėliau leidžiant kas 4 savaites. Modeliuojami C_{max} , C_{avg} , C_{min} ir AUC geometriniai vidurkiai (apskaičiuoti per dozavimo intervalą) pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra atitinkamai 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ ir 834 dienos $\cdot\mu\text{g/ml}$ vaikų populiacijos pacientų, kurių kūno masė yra 50 kg ar didesnė, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ ir 1 051 dienos $\cdot\mu\text{g/ml}$ vaikų populiacijos pacientų, kurių kūno masė yra nuo 30 iki mažiau kaip 50 kg ir belimumabo dozė suleidžiama kas 10 dienų, organizme ir 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ ir 1 438 dienos $\cdot\mu\text{g/ml}$ vaikų populiacijos pacientų, kurių kūno masė yra nuo 15 iki mažiau kaip 30 kg ir belimumabo dozė suleidžiama kas 2 savaites, organizme.

Senyvi pacientai. Benlysta tyrimuose dalyvavo nedaug senyvų pacientų. Remiantis po oda suleisto vaistinio preparato farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, amžius neturėjo įtakos belimumabo ekspozicijai. Vis dėlto, atsižvelgiant į nedidelį 65 metų ar vyresnių tiriamųjų skaičių, amžiaus įtakos įtikinamai paneigti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Specialių inkstų funkcijos sutrikimo įtakos belimumabo farmakokinetikai tyrimų neatlikta. Benlysta klinikinio vystymo programos metu buvo tirtas nedidelis skaičius SRV sergančių pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas (kreatinino klirensas [KrKl] nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) ar sunkus (KrKl nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas: Benlysta buvo leistas po oda 121 pacientui, kuriam buvo diagnozuotas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, ir 30 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, o 770 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, 261 pacientui, kuriam buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir 14 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Benlysta buvo leistas į veną.

Kliniškai reikšmingo sisteminio klirensa sumažėjimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo nepastebėta. Todėl pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Specialių tyrimų kepenų funkcijos sutrikimo įtakai belimumabo farmakokinetinėms savybėms ištirti neatlikta. IgG1 molekulės, pavyzdžiui, belimumabo, yra katabolizuojamos veikiant plačiai paplitusiems proteoliziniams fermentams, kurių yra ne tik kepenų audiniuose, ir manoma, kad kepenų funkcijos pokyčiai neturės jokios įtakos belimumabo eliminacijai.

Kūno masė / kūno masės indeksas (KMI)

Manoma, kad kūno masės ir KMI įtaka po oda leidžiamo belimumabo ekspozicijai suaugusiųjų organizme yra kliniškai nereikšminga. Atsižvelgiant į kūno masę, reikšmingos įtakos veiksmingumui ir saugumui nepastebėta. Todėl dozės keisti suaugusiems nerekomenduojama.

Kūno masės įtaka belimumabo ekspozicijai po suleidimo po oda vaikų populiacijos pacientams buvo nustatyta, taikant farmakokinetikos populiacijoje modelį. Belimumabo klirensas iš mažesnė kūno masę turinčių vaikų populiacijos pacientų organizmo buvo lėtesnis ir jų organizme buvo mažesnis pasiskirstymo tūris, todėl buvo didesnė ekspozicija. Siekiant užtikrinti, kad belimumabo ekspozicija neviršytų leistinų ribų ir būtų vienoda įvairios kūno masės vaikų populiacijos pacientų organizme, belimumabo dozės mažesnės kūno masės pacientams turi būti skiriamos rečiau (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo į veną pakeitimas vartojimu po oda

SRV

SRV sergantiems pacientams 10 mg/kg kūno masės vaistinio preparato dozės vartojimą į veną kas 4 savaites pakeitus į vaistinio preparato 200 mg dozę vartojant po oda planą, taikant 1–4 savaitių pereinamąjį laikotarpį, belimumabo koncentracijos serume prieš pirmosios dozės suleidimą po oda buvo artimos galutinei po oda leidžiamo vaistinio preparato mažiausiai koncentracijai pusiausvyros apykaitos sąlygomis (žr. 4.2 skyrių). Remiantis farmakokinetikos populiacijoje parametrų modeliavimo duomenimis, leidžiant 200 mg vaistinio preparato dozę kas savaitę (suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems ≥ 50 kg), kas 10 dienų (vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems nuo 30 iki < 50 kg) arba kas 2 savaites (vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems nuo 15 iki < 30 kg), vidutinės belimumabo koncentracijos pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo panašios į tas, kurios būna kas 4 savaites leidžiant į veną 10 mg/kg kūno masės dozę.

Nefritas sergant vilklige

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje imitavimo duomenimis, prognozuojama, kad praėjus 1–2 savaitėms po pirmųjų 2 dozių į veną suleidimo, vidutinės belimumabo koncentracijos su vilklige susijusių nefritu sergančių pacientų, kurių gydymas 10 mg/kg kūno masės dozė į veną pakeistas į gydymą suleidžiant 200 mg dozę po oda kas savaitę, serume yra panašios į pacientų, kuriems leidžiama 10 mg/kg kūno masės dozė į veną kas 4 savaites (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaistinį preparatą suleidus į veną arba po oda beždžionėms, pasireiškė numatytas B ląstelių kiekio periferiniame kraujyje ir limfiniame audinyje sumažėjimas, nesusijęs su toksikologiniais reiškiniais.

Reprodukcijos tyrimai atlikti su vaikingomis *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms infuzijos į veną būdu kas 2 savaites iki 21 savaitės buvo leidžiamos 150 mg/kg kūno masės belimumabo dozės (ekspozicija maždaug 9 kartus didesnė už didžiausią numatytą klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme), ir įvertinus toksinį poveikį patelei, vystymuisi ar teratogeninį poveikį, gydymas belimumabu nebuvo susijęs su tiesioginiu ar netiesioginiu kenksmingu poveikiu.

Su gydymu susiję reiškiniai apsiribojo numatytu grįžtamu B ląstelių kiekio sumažėjimu patelių ir jauniklių organizme ir grįžtamu IgM sumažėjimu beždžionių jauniklių organizme. Nutraukus gydymą belimumabu, B ląstelių kiekis suaugusių beždžionių organizme vėl tapo toks, koks buvo prieš gydymą, maždaug per

vienerius metus po jauniklų atsivedimo, o beždžionių jauniklų organizme - trečią gyvenimo mėnesį. IgM koncentracijos jauniklų, susidūrusių su belimumabo ekspozicija *in utero*, organizme normalizavosi šeštą gyvenimo mėnesį.

Poveikis beždžionių patinų ir patelių vislumui buvo įvertintas 6 mėnesius trukusiuose kartotinių belimumabo dozių toksikologiniuose tyrimuose, kurių metu buvo skiriamos iki ir įskaitant 50 mg/kg kūno masės belimumabo dozės. Su gydymu susijusių lytiškai subrendusių patinų ir patelių reprodukcinio organų pokyčių nepastebėta. Neformalus patelių menstruacijų ciklo įvertinimas su belimumabu susijusių pokyčių neparodė.

Belimumabas yra monokloninis antikūnas, todėl genotoksiškumo tyrimai neatlikti. Kancerogeninio poveikio ar poveikio vaisingumui (vyrų ar moterų) tyrimai neatlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Arginino hidrochloridas
Histidinas
Histidino monohidrochloridas
Polisorbatas 80 (E 433)
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Nežinomas.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną Benlysta užpildytą švirkštą ne ilgiau kaip 12 valandų galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C). Užpildytas švirkštas turi būti apsaugotas nuo šviesos ir išmestas, jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas per 12 valandų laikotarpį.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo I tipo stiklo švirkšte su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu.

Tiekiamos 1 užpildyto švirkšto ir 4 užpildytų švirkštų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsamios užpildytame švirkšte esančio Benlysta suleidimo po oda instrukcijos pateiktos pakuotės lapelio pabaigoje (žr. žingsnis po žingsnio instrukcijas).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/700/006 1 užpildytas švirkštas
EU/1/11/700/007 4 užpildyti švirkštai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. liepos 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. vasario 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 120 mg belimumabo. Viename mililitre paruošto tirpalo yra 80 mg belimumabo.

Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 400 mg belimumabo. Viename mililitre paruošto tirpalo yra 80 mg belimumabo.

Belimumabas yra žmogaus IgG1 λ monokloninis antikūnas, pagamintas žinduolių ląstelių linijoje (NS0), taikant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 0,6 mg polisorbato 80.

Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 2,0 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba beveik balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Benlysta skirtas kaip papildomas gydymas 5 metų ir vyresniems pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) su teigiamu autoantikūnų mėginiu ir, kuriems nepaisant įprasto gydymo, ligos aktyvumas yra labai didelis (t. y. aptinkami antikūnai prieš dsDNR ir mažai komplemento) (žr. 5.1 skyrių).

Benlysta skirtinas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, vartojant kartu su fonine imunosupresine terapija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Benlysta pradėti ir prižiūrėti turi kompetentingas gydytojas, turintis SRV diagnozavimo ir gydymo patirties. Benlysta infuziją suleisti turi kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, išmokytas leisti infuzijas.

Vartojant Benlysta, gali pasireikšti sunkios arba gyvybei pavojingos padidėjusio jautrumo reakcijos ir reakcijos į infuziją. Buvo gauta pranešimų apie pacientams per keletą valandų po infuzijos pasireiškusių ūminio padidėjusio jautrumo simptomus. Be to, buvo pastebėta, kad pasikartojo kliniškai reikšmingos reakcijos po pradinio tinkamo simptomų gydymo (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Todėl Benlysta vartoti galima tik aplinkoje, kurioje yra priemonės nedelsiant suteikti pagalbą ištikus tokioms reakcijoms. Rekomenduojama stebėti pacientų klinikinę būklę ilgą laiką (keletą valandų) bent po pirmųjų 2 infuzijų, atsižvelgiant į vėlyvos reakcijos atsiradimo galimybę.

Benlysta gydomus pacientus reikia perspėti apie galimą sunkių arba gyvybei pavojingų padidėjusio jautrumo reakcijų riziką ir vėlyvos reakcijos atsiradimo arba simptomų pasikartojimo galimybę. Kiekvieną kartą skiriant Benlysta, pacientui reikia duoti pakuotės lapelį (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Prieš Benlysta infuziją galima skirti premedikaciją, įskaitant antihistamininį preparatą kartu su karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems diagnozuota SRV arba aktyvus nefritas sergant vilklige, pagal rekomenduojamą Benlysta dozavimo planą reikia vartoti 10 mg/kg kūno masės dozę 0, 14 ir 28 paromis, o vėliau – kas 4 savaites. Reikia nuolat vertinti paciento būklę.

Jeigu pacientams, sergantiems SRV, po 6 gydymo mėnesių ligos kontrolė nepagerėja, reikia apsvarstyti gydymo Benlysta nutraukimo galimybę.

Pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, Benlysta turi būti vartojamas kartu su kortikosteroidais ir mikofenolatu ar ciklofosfamidų indukciniam gydymui arba kartu su mikofenolatu ar azatioprinu palaikomajam gydymui.

Vaistinio preparato vartojimo į veną pakeitimas vartojimu po oda

SRV

Jeigu pacientui, kuriam diagnozuota SRV, Benlysta vartojimas į veną keičiamas vartojimu po oda, pirmąją injekciją po oda reikia suleisti praėjus 1–4 savaitėms po paskutiniosios dozės į veną suleidimo (žr. 5.2 skyrių).

Nefritas sergant vilklige

Jeigu paciento, kuriam diagnozuotas nefritas sergant vilklige, gydymas Benlysta suleidžiant į veną keičiamas vartojimu po oda, pirmąją 200 mg dozės injekciją po oda rekomenduojama suleisti praėjus 1–2 savaitėms po paskutiniosios dozės į veną suleidimo. Šį perėjimą galima įvykdyti bet kuriuo metu po to, kai pacientui baigiamos suleisti pirmosios 2 dozės į veną (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenų apie 65 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Senyviems pacientams vartoti Benlysta reikia atsargiai. Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Belimumabo tyrimai atlikti tik nedideliame skaičiui pacientų, sergančių SRV, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimas. Remiantis turimais duomenimis, dozės keisti pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Vis dėlto rekomenduojama atsargiai gydyti pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes trūksta duomenų (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specialių Benlysta tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Nesitikima, kad prireiktų keisti dozę pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

SRV

Rekomenduojamas Benlysta dozavimo planas 5 metų ir vyresniems vaikams yra 10 mg/kg kūno masės dozės suleidimas 0, 14 ir 28 paromis, o vėliau – kas 4 savaites.

Į veną leidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 5 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Nefritas sergant vilklige

Į veną suleidžiamo Benlysta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Benlysta skiriamas infuzija į veną. Prieš vartojimą, Benlysta reikia ištirpinti ir praskiesti. Nurodymai, kaip paruošti, praskiesti ir laikyti vaistinį preparatą, prieš jį skiriant, pateikti 6.6 skyriuje.

Benlysta reikia suleisti infuzijos būdu per 1 valandą.

Greitai suleisti į veną visos Benlysta dozės (boliuso) negalima.

Infuziją galima sulėtinti arba nutraukti, jeigu pacientui pasireiškia reakcija į infuziją. Infuzija turi būti nedelsiant nutraukta, jeigu pacientui pasireiškia gyvybei pavojinga nepageidaujama reakcija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Benlysta tyrimų su išvardytų grupių suaugusiais ir vaikų populiacijos pacientais neatlikta, todėl nerekomenduojamas vartoti pacientams, kuriems yra:

- sunki aktyvi vilkligė su centrinės nervų sistemos pažeidimu (žr. 5.1 skyrių);
- ŽIV;
- praityje buvo arba šiuo metu yra hepatitas B ar C;

- hipogamaglobulinemija (IgG < 400 mg/dl) arba IgA trūkumas (IgA < 10 mg/dl);
- praecityje persodintas svarbus organas, atliktas kamieninių hemopoezinių ląstelių / kaulų čiulpų persodinimas arba inkstų persodinimas.

Vartojimas kartu su j B ląstelių nukreiptu gydymu

Turimi duomenys nepatvirtina rituksimabo vartojimo kartu su Benlysta SRV sergantiems pacientams (žr. 5.1 skyrių). Reikia būti atsargiems, jeigu Benlysta vartojamas kartu su kitokiu B ląstelių veikiančiu gydymu.

Reakcijos į infuziją ir padidėjęs jautrumas

Vartojant Benlysta, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos ir reakcijos į infuziją, kurios gali būti sunkios ir mirtinos. Jeigu pasireiškia sunki reakcija, Benlysta vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių). Padidėjusio jautrumo reakcijų rizika yra didžiausia pirmųjų dviejų infuzijų metu. Vis dėlto į šią riziką reikia atsižvelgti skiriant kiekvieną infuziją. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė alergija keliems vaistiniams preparatams arba reikšmingas jautrumo padidėjimas, rizika gali būti didesnė.

Prieš Benlysta infuziją galima skirti premedikaciją, įskaitant antihistamininį preparatą su karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų. Žinoma per mažai, kad būtų galima nustatyti, ar premedikacija mažina su infuzija susijusių reakcijų dažnį ar sunkumą.

Klinikinių tyrimų duomenimis, sunki reakcija į infuziją arba padidėjusio jautrumo reakcija pasireiškė maždaug 0,9 % suaugusių pacientų. Tai buvo anafilaksinė reakcija, bradikardija, hipotenzija, angioneurozinė edema ir dusulys. Reakcijų į infuziją atsirado dažniau per pirmąsias dvi infuzijas, o po kitų infuzijų mažėjo (žr. 4.8 skyrių). Buvo gauta pranešimų apie pacientams per keletą valandų po infuzijos pasireiškusių ūminio padidėjusio jautrumo simptomus. Be to, buvo pastebėta, kad pasikartojo kliniškai reikšmingos reakcijos po pradinio tinkamo simptomų gydymo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Todėl Benlysta turi būti vartojamas tik aplinkoje, kurioje yra priemonės nedelsiant suteikti pagalbą ištikus tokioms reakcijoms. Rekomenduojama ilgą laiką stebėti pacientų klinikinę būklę (keletą valandų) bent po pirmųjų 2 infuzijų, atsižvelgiant į vėlyvos reakcijos atsiradimo galimybę. Pacientus reikia įspėti, kad padidėjusio jautrumo reakcijų gali atsirasti infuzijos dieną arba keletą parų po infuzijos, ir informuoti juos apie galimus požymius ir simptomus bei galimą jų pasikartojimą. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių simptomų. Kiekvieną kartą skiriant Benlysta, pacientui reikia duoti pakuotės lapelį (žr. 4.2 skyrių).

Be to, buvo stebėtos uždelsto tipo, ne ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos, kurių atveju pasireiškė tokie simptomai: bėrimas, pykinimas, nuovargis, mialgija, galvos skausmas ir veido edema.

Infekcijos

Dėl belimumabo veikimo mechanizmo gali padidėti infekcinių ligų, įskaitant sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltų infekcijų, pasireiškimo vilklige sergantiems suaugusiems ir vaikams rizika, o jaunesniems vaikams ši rizika gali būti dar didesnė. Remiantis kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, sunkių infekcinių ligų dažnis Benlysta ir placebo vartojimo grupėse buvo panašus. Vis dėlto, mirtinos infekcinės ligos (pvz., pneumonija ar sepsis) dažniau pasireiškė Benlysta vartojantiems pacientams, palyginti su placebo vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą Benlysta, reikia apsvarstyti vakcinacijos nuo pneumokokų poreikį. Gydymo Benlysta negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis sunkiomis infekcinėmis ligomis (įskaitant sunkias lėtines infekcines ligas). Gydytojai turi būti atsargūs ir atidžiai įvertinti, ar laukiama nauda persveria riziką, skirdami Benlysta pacientams, kurie anksčiau sirgo pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis. Gydytojai turi patarti pacientams, kad atsiradus infekcinės ligos simptomų, kreiptųsi į savo sveikatos priežiūros specialistą. Pacientai, kuriems gydantis Benlysta pasireiškia infekcinė liga, turi būti atidžiai stebimi ir, atidžiai apsvarsčius, jiems gali tekti laikinai nutraukti imunosupresinį gydymą, įskaitant gydymą Benlysta, iki tol, kol infekcinė liga bus išgydyta. Benlysta vartojimo rizika pacientams, kurie serga aktyvia arba latentine tuberkulioze, nežinoma.

Depresija ir polinkis į savižudybę

Kontroliuojamųjų klinikinių vartojimo į veną ir vartojimo po oda tyrimų duomenimis, apie psichikos sutrikimus (depresiją, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį, įskaitant savižudybę) dažniau buvo pranešta pacientams vartojant Benlysta (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi įvertinti depresijos ir savižudybės riziką, atsižvelgdami į paciento medicininę istoriją ir esamą psichikos būklę, prieš gydymą Benlysta ir nuolat stebėti pacientą gydymo metu. Gydytojai turi patarti pacientams (ir jų slaugytojams, jeigu tinka), kad pasireiškus naujiems arba pasunkėjus buvusiems psichikos sutrikimų simptomams, kreiptųsi į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją. Reikia apsvarstyti pacientų, kuriems tokie simptomai pasireiškė, gydymo Benlysta nutraukimo galimybę.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN), susijusius su gydymu Benlysta, kurie gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtini. Pacientus reikia informuoti apie SJS ir TEN požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Atsiradus šias reakcijas rodančių požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Benlysta vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymo būdą. Jei pacientui vartojant Benlysta pasireiškė SJS arba TEN, šiam pacientui daugiau niekada nebus galima vėl pradėti vartoti Benlysta.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Buvo pranešta apie progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus skiriant Benlysta SRV sergantiems pacientams. Gydytojai turi labai budriai reaguoti į simptomus, leidžiančius įtarti PDL, kurių pacientai gali nepastebėti (pvz., pažinimo, nervų sistemos arba psichikos sutrikimų simptomus ar požymius). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda naujų bet kurių iš šių simptomų ar požymių bei ar nesunkėja prieš gydymą buvę simptomai, ir, jeigu pasireiškia tokie simptomai ar požymiai, reikia apsvarstyti galimybę ir, atsižvelgiant į klinikines indikacijas, pacientą nukreipti pas neurologą bei imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Įtarus PDL, reikia sustabdyti imunosupresinį gydymą, įskaitant gydymą Benlysta, kol bus paneigta PDL diagnozė. Patvirtinus PDL diagnozę, imunosupresinis gydymas, įskaitant gydymą Benlysta, turi būti nutrauktas.

Imunizacija

Gyvomis vakcinomis negalima skiepyti 30 parų prieš arba kartu su Benlysta, nes nenustatytas klinikinis saugumas. Nėra duomenų, ar pacientą, kuris vartoja Benlysta, gali antriniu būdu užkrėsti asmuo, kuris paskiepytas gyva vakcina.

Dėl veikimo mechanizmo belimumabas gali keisti atsaką į imunizaciją. Tačiau nedidelės apimties tyrime vertintas imuninis atsakas į 23-valentę pneumokokinę vakciną ir nustatyta, kad SRV sergančių ir Benlysta vartojančių pacientų bendrasis imuninis atsakas į įvairius serotipus buvo panašus į tų asmenų, kurie gauna standartinį imunosupresinį gydymą vakcinacijos metu. Duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti išvadas apie atsaką į kitas vakcinas.

Riboti duomenys rodo, kad Benlysta reikšmingai neveikia gebėjimo palaikyti imuninį atsaką į skiepimą, kuris buvo atliktas prieš vartojant Benlysta. Subtyrimo duomenimis, nedidelei grupei pacientų, kurie anksčiau buvo paskiepyti stabligės, pneumokokų ar gripo vakcinomis, po gydymo Benlysta apsauginiai titrai išliko.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Imunomodulatoriai, taip pat ir Benlysta gali didinti piktybinių navikų riziką. Svarstant galimybę skirti gydymą Benlysta pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuota piktybinių navikų, arba tęsti gydymą tiems, kuriems atsirado piktybinis navikas, rekomenduojama būti atsargiems. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas per praėjusius 5 metus, nebuvo tirti, išskyrus sirgusius bazalinių ar plokščiųjų ląstelių odos vėžiu arba gimdos kaklelio vėžiu, kuris buvo pilnai pašalintas chirurginiu būdu ar tinkamai gydytas.

Sudėtyje yra polisorbato 80

Šiame vaistiniame preparate yra polisorbato 80 (žr. 2 skyrių), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Benlysta milteliai koncentratui yra skiedžiami infuziniu tirpalu, kuriame yra natrio, todėl į tai reikia atsižvelgti pacientams, kurie kontroliuoja su maistu suvartojamo natrio kiekį (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos *in vivo* tyrimų neatlikta. Padidėjus tam tikrų citokinų koncentracijoms lėtinio uždegimo atveju, yra slopinamas kai kurių CYP450 izofermentų formavimasis. Nežinoma, ar belimumabas gali būti netiesioginiu tokių citokinų moduliatoriumi. Rizikos, kad belimumabas netiesiogiai mažina CYP aktyvumą, paneigti negalima. Pradėjus arba nutraukus belimumabo vartojimą pacientams, gydomiems CYP substratais, kurių terapinis indeksas yra mažas ir dozės koreguojamos individualiai (pvz., vartojantiems varfariną), reikia apgalvotai skirti terapinę stebėseną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Benlysta metu ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutiniosios vaistinio preparato dozės.

Nėštumas

Duomenys apie Benlysta vartojimą nėštumo metu yra riboti. Be laukiamo farmakologinio poveikio, t. y. B ląstelių kiekio sumažėjimo, tyrimai su gyvūnais (su beždžionėmis) tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Benlysta nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar Benlysta išsiskiria į motinos pieną ir ar nurytas vaistinis preparatas absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Vis dėlto belimumabo buvo aptikta beždžionių patelių, gavusių 150 mg/kg kūno masės dozę kas 2 savaites, piene.

Kadangi motinos antikūnai (IgG) išsiskiria į motinos pieną, rekomenduojama atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Benlysta.

Vaisingumas

Duomenų apie belimumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Formalių poveikio patinų ir patelių vislumui tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į belimumabo farmakologines savybes, žalingo poveikio šiai veiklai nesitikima. Sprendžiant apie paciento gebėjimą atlikti veiklą, kurią atliekant būtinas gebėjimas priimti sprendimus ir motoriniai ar pažinimo įgūdžiai, rekomenduojama atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir nepageidaujamų reakcijų į Benlysta pobūdį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo suaugusiesiems duomenų santrauka

Belimumabo saugumas SRV sergantiems pacientams buvo įvertintas trijų prieš vaistinio preparato registraciją atliktų placebo kontroliuojamųjų tyrimų ir vieno vėliau atlikto regioninio placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriuose vaistinis preparatas buvo leistas į veną, vieno placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame vaistinis preparatas buvo leistas po oda, ir dviejų placebo kontroliuojamųjų vartojimo į veną tyrimų po vaistinio preparato patekimo į rinką metu. Saugumas pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, buvo įvertintas vieno placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame vaistinis preparatas buvo suleistas į veną, metu.

Toliau esančioje lentelėje pateikti duomenys susiję su ekspozicija 674 SRV sergančių pacientų, dalyvavusių trijuose klinikiniuose tyrimuose prieš vaistinio preparato registraciją ir 470 pacientų, dalyvavusių vėliau atliktame placebo kontroliuojamame tyrime, kuriems Benlysta buvo suleistas į veną (10 mg/kg kūno masės dozė per 1 valandos laikotarpį 0, 14, 28 dienomis, o vėliau kas 28 paros iki 52 savaičių), ir ekspozicija 556 SRV sergančių pacientų, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda (200 mg dozė vieną kartą per savaitę iki 52 savaičių) organizme. Saugumo duomenys apima ir kai kurių SRV sergančių pacientų duomenis, gautus po 52-os savaitės. Duomenys atspindi papildomą ekspoziciją 224 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige ir kuriems Benlysta buvo suleistas į veną (10 mg/kg kūno masės dozė iki 104 savaičių), organizme. Taip pat įtraukti duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką.

Dauguma pacientų taip pat kartu vartojo vieną ar daugiau kitų vaistinių preparatų SRV gydyti: kortikosteroidus, imunomodulatorius, vaistinius preparatus maliarijai gydyti, nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo.

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 84 % Benlysta gydytų pacientų ir 87 % pacientų, vartojusių placebo. Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija (≥ 5 % SRV sergančių pacientų, gydytų Benlysta kartu su standartinėmis priežiūra, ir ≥ 1 % dažniau nei vartojant placebo) buvo nosiaryklės uždegimas. Pacientų, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis gydant Benlysta buvo 7 %, o vartojant placebo – 8 %.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai (> 5 % pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige ir kurie buvo gydyti Benlysta kartu su standartinėmis priežiūra), buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo organų infekcija ir juostinė pūslelinė (*herpes zoster*). Pacientų, kurių gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis Benlysta gydytų pacientų grupėje buvo – 12,9 %, o placebo gydytų pacientų grupėje – 12,9 %.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos. Gauta pranešimų apie Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN), susijusius su gydymu Benlysta (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip:

labai dažni	$\geq 1/10$;
dažni	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$;
nedažni	nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$;
reti	nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$;
nežinomas	negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami poveikiai pateikiami mažėjančio sunkumo tvarka. Nurodytas didžiausias dažnis, nustatytas vartojant bet kurią vaistinio preparato formą.

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos ¹	Labai dažnas	Bakterijų sukeltos infekcinės ligos, pvz., bronchitas, šlapimo takų infekcinė liga.
	Dažnas	Virusinis gastroenteritas, faringitas, nazofaringitas, virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Leukopenija.
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos ² .
	Nedažnas	Anafilaksinė reakcija
	Retas	Uždelsto tipo, ne ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos.
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija.
	Nedažnas	Savižudiškas elgesys, mintys apie savižudybę.
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Migrena.
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Viduriavimas, pykinimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Reakcijos injekcijos vietoje ³ , dilgėlinė, išbėrimas.
	Nedažnas	Angioneurozinė edema.
	Nežinomas	Stivenso ir Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Galūnės skausmas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Su infuzija arba injekcija susijusios sisteminės reakcijos ² , karščiavimas.

¹ Daugiau informacijos žr. skyrelyje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ ir 4.4 skyriuje skyrelyje „Infekcijos“.

² „Padidėjusio jautrumo reakcijos“ apima grupę sąvokų, įskaitant anafilaksiją, ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant hipotenziją, angioneurozinę edemą, dilgėlinę ar kitokią išbėrimą, niežulį ir dusulį. „Su infuzija arba injekcija susijusios sisteminės reakcijos“ apima grupę sąvokų ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant bradikardiją, mialgiją, galvos skausmą, išbėrimą, dilgėlinę, karščiavimą, hipotenziją, hipertenziją, galvos svaigimą ir artralgią. Kadangi požymiai ir simptomai iš dalies sutampa, neįmanoma visais atvejais atskirti padidėjusio jautrumo reakcijos nuo sisteminių reakcijų, susijusių su infuzija ar injekcija.

³ Taikoma tik po oda leidžiamai formai.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateikti duomenys yra bendri trijų prieš registraciją atliktų klinikinių tyrimų, kurių metu vaistinis preparatas buvo leidžiamas į veną (tik 10 mg/kg kūno masės dozė į veną), ir po oda vartojamo vaistinio preparato klinikinio tyrimo metu gauti duomenys. Infekcinių ligų ir psichikos sutrikimų skyreliuose taip pat yra nurodyti duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką atlikto tyrimo metu.

Sisteminės reakcijos į infuziją ar injekciją ir padidėjęs jautrumas. Su infuzija ar injekcija susijusios sisteminės reakcijos ir padidėjęs jautrumas dažniausiai pasireiškė vaistinio preparato vartojimo parą, bet ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti ir praėjus kelioms paroms po dozės suleidimo. Didesnė rizika gali būti pacientams, kuriems praeityje buvo pasireiškusios alergijos įvairiems vaistiniams preparatams ar reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos.

Reakcijų į infuziją ir padidėjusio jautrumo reakcijų, pasireiškusių per 3 paras po infuzijos suleidimo į veną, dažnis buvo 12 % pacientų, vartojusių Benlysta, grupėje ir 10 % placebo grupėje, dėl to prirėkė visam laikui nutraukti gydymą atitinkamai 1,2 % ir 0,3 % pacientų.

Infekcinės ligos. Infekcinių ligų bendras dažnis prieš registraciją atliktų vartojimo į veną ir vartojimo po oda SRV tyrimų metu abiejose grupėse (ir vartojusių Benlysta, ir vartojusių placebo) buvo 63 %. Infekcinės ligos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 3 % Benlysta vartojusių pacientų ir ne mažiau kaip 1% dažniau nei placebo vartojusių pacientams, buvo virusų sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas ir bakterijų sukelta šlapimo takų infekcinė liga. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo 5 % abiejų grupių pacientų (ir vartojusių Benlysta, ir vartojusių placebo). Sunkiomis sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcinėmis ligomis sirgo atitinkamai 0,4 % ir 0 % šių pacientų. Infekcinėmis ligomis, dėl kurių teko nutraukti gydymą vaistiniu preparatu, sirgo 0,7 % Benlysta vartojusių pacientų ir 1,5 % pacientų, vartojusių placebo. Kai kurios infekcinės ligos buvo sunkios arba mirtinos.

Informaciją apie infekcines ligas, pasireiškusias vaikų populiacijos pacientams, sergantiems SRV, žr. toliau esančiame skyrelyje „Vaikų populiacija“.

Remiantis nefrito sergant vilklige tyrimo duomenimis, pacientams buvo skirta foninė standartinė terapija (žr. 5.1 skyrių) ir bendras infekcijų dažnis Benlysta gydytų pacientų grupėje buvo 82 %, palyginti su 76 % pacientų, vartojusių placebo, grupėje. Sunkios infekcijos pasireiškė 13,8 % Benlysta gydytų pacientų ir 17,0 % pacientų, vartojusių placebo. Mirtinos infekcijos pasireiškė 0,9 % (2 iš 224) Benlysta gydytų pacientų ir 0,9 % (2 iš 224) pacientų, vartojusių placebo.

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, 52 savaites trukusio saugumo stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką SRV tyrimo (BEL115467), kurio metu buvo įvertintas suaugusiųjų mirtingumas ir specifiniai nepageidaujami reiškiniai, duomenimis, sunkios infekcinės ligos buvo diagnozuotos 3,7 % Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė į veną) vartojančių pacientų, palyginti su 4,1 % pacientų, kurie vartojo placebo. Vis dėlto, mirtinomis infekcinėmis ligomis (pvz., pneumonija ir sepsiu) sirgo 0,45 % (9 iš 2 002) Benlysta gydytų pacientų, palyginti su 0,15 % (3 iš 2 001) pacientų, vartojusių placebo, o mirtingumas nuo visų priežasčių buvo atitinkamai 0,50 % (10 iš 2 002), palyginti su 0,40 % (8 iš 2 001). Dauguma mirtinų infekcinių ligų pasireiškė per pirmąsias 20 gydymo Benlysta savaitių.

Psichikos sutrikimai. Prieš vaistinio preparato registraciją atliktų klinikinių SRV tyrimų, kuriuose vaistinis preparatas buvo leistas į veną, duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 1,2 % (8 iš 674) pacientų, vartojančių Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė, ir 0,4 % (3 iš 675) pacientų, vartojančių placebo. Sunki depresija pasireiškė 0,6 % (4 iš 674) pacientų, vartojančių Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė, ir 0,3 % (2 iš 675) pacientų, vartojančių placebo. Buvo du savižudybės atvejai Benlysta gydytų pacientų grupėje (įskaitant vieną atvejį, kuriuo buvo vartota Benlysta 1 mg/kg kūno masės dozė).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką atlikto SRV tyrimo duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 1,0 % (20 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir 0,3 % (6 iš 2 001) pacientų, vartojančių placebo. Sunki depresija pasireiškė 0,3 % (7 iš 2 002) pacientų, vartojančių Benlysta, ir < 0,1 % (1 iš 2 001) pacientų, vartojančių placebo. Bendrai sunkūs savižudiškų minčių arba savižudiško elgesio ar savęs sužalojimo be savižudiškų ketinimų reiškiniai buvo stebėti 0,7 % (15 iš 2 002) pacientų, vartojančių

Benlysta, ir 0,2 % (5 iš 2 001) placebo grupės pacientų. Pranešimų apie savižudybės atvejus kurioje nors grupėje negauta.

Pirmiau nurodytuose SRV gydymo leidžiant į veną tyrimuose nebuvo išskirti pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireikšusių psichikos sutrikimų.

SRV gydymo leidžiant po oda klinikinio tyrimo, į kurį nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireikšusių psichikos sutrikimų, duomenimis, sunkūs psichikos sutrikimai pasireiškė 0,2 % (1 iš 556) pacientų, vartojančių Benlysta, ir nei vienam placebo vartojusiam pacientui. Pranešimų apie sunkius su depresija susijusius reiškinius arba savižudybės atvejus kurioje nors grupėje negauta.

Leukopenija. Leukopenijos, apie kurias buvo pranešta kaip apie nepageidaujamą reiškinį, buvo diagnozuotos 3 % Benlysta vartojusių SRV sergančių pacientų ir 2 % placebo grupės pacientų.

Virškinimo trakto sutrikimai. Nutukusiems SRV sergantiems pacientams [kūno masės indeksas (KMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$], gydytiems į veną vartojamu Benlysta, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas pasireiškė dažniau, palyginti su placebo ir palyginti su pacientais, kurių kūno masė normali (KMI nuo $\geq 18,5$ iki $\leq 30 \text{ kg/m}^2$). Nei vienas iš šių virškinimo trakto reiškinų nutukusiems pacientams nebuvo sunkus.

Vaikų populiacija

Duomenys apie vaikų populiacijos pacientams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas yra pagrįsti vieno tyrimo, kurio metu vaistinis preparatas buvo suleistas po oda, ir vieno tyrimo, kurio metu vaistinis preparatas buvo suleistas į veną, duomenimis.

Remiantis 52 savaičių trukmės atviru būdu atlikto tyrimo, kurio metu 25 vaikų populiacijos pacientams (nuo 10 iki 17 metų amžiaus), sergantiems SRV, po oda buvo suleistas Benlysta ir ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų (200 mg dozė pagal kūno masę nustatytu dozavimo intervalu, kartu skiriant pagrindinį gydymą), duomenimis, saugumo vaikų populiacijos pacientams, kuriems Benlysta buvo suleistas po oda, duomenys atitiko žinomus belimumabo saugumo duomenis.

52 savaičių trukmės placebo kontroliuojamojo tyrimo metu 53 pacientai (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sergantys SRV, buvo gydyti Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė buvo suleista į veną 0, 14 ir 28 paromis, o vėliau – kas 28 paras, kartu skiriant pagrindinį gydymą). Naujų saugumo signalų vaikų populiacijoje (12 metų ir vyresnių pacientų grupėje, $n = 43$) nepastebėta. Saugumo jaunesniems kaip 12 metų vaikams duomenų yra nedaug ($n = 10$).

Infekcijos

5–11 metų grupė: buvo pranešta, kad infekcijos buvo diagnozuotos 8 iš 10 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 3 iš 3 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo, o sunkios infekcijos – 1 iš 10 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 2 iš 3 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo (žr. 4.4 skyrių). 12–17 metų grupė: buvo pranešta, kad infekcijos buvo diagnozuotos 22 iš 43 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 25 iš 37 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo, o sunkios infekcijos – 3 iš 43 pacientų, kuriems į veną buvo suleistas Benlysta, ir 3 iš 37 pacientų, kuriems buvo vartotas placebo. Atviru būdu atliktos pratęsimo fazės metu vienam pacientui, kuriam į veną buvo suleistas Benlysta, pasireiškė mirtina infekcija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinė Benlysta perdozavimo patirtis yra ribota. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta perdozavimo atveju, atitiko tas, kurių tikimasi vartojant belimumabą.

Žmonėms infuzijos būdu į veną pavartojus dvi iki 20 mg/kg kūno masės dozes su 21 dienos pertrauka, nepageidaujamos reakcijos nebuvo dažnesnės ar sunkesnės, palyginti su 1, 4 ar 10 mg/kg kūno masės dozių vartojimu.

Atsitiktinai vaistinio preparato perdozavę pacientai turi būti atidžiai stebimi ir, jeigu reikia, jiems turi būti skiriamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG04.

Veikimo mechanizmas

Belimumabas yra tirpiajam žmogaus B limfocitus stimuliuojančiam baltymui (BLyS, dar vadinamas BAFF ir TNFSF13B) specifinis žmogaus IgG1λ monokloninis antikūnas. Belimumabas neleidžia prisijungti tirpiajam BLyS (B ląstelių išlikimo faktoriui) prie jo receptorių, esančių ant B ląstelių. Belimumabas tiesiogiai neprisijungia prie B ląstelių, bet prisijungdamas prie BLyS, belimumabas slopina B ląstelių, įskaitant autoreaktyviųjų B ląstelių, išlikimą ir mažina B ląstelių diferenciaciją į imunoglobuliną gaminančias plazmines ląsteles.

Pacientų, sergančių SRV ir kitomis autoimuninėmis ligomis, organizme BLyS titrai padidėja. BLyS titrai plazmoje susiję su SRV ligos aktyvumu. Santykinė BLyS titrų reikšmė SRV patologinei fiziologijai iki galo neišaiškinta.

Farmakodinaminis poveikis

Į veną vartojamo Benlysta klinikinių tyrimų metu buvo pastebėti biologinių žymenų pokyčiai. Tiriant suaugusius SRV sergančius pacientus, kuriems pasireiškė hipergamaglobulinemija, IgG koncentracijos 52-ą savaitę normalizavosi 49 % Benlysta ir 20 % placebo vartojusių pacientų.

Tiriant SRV sergančius pacientus, kurių organizme buvo aptikti antikūnai prieš dsDNR, 52-ą savaitę antikūnų prieš dsDNR nebeaptikta 16 % Benlysta gydytų pacientų, palyginti su 7 % pacientų, vartojusių placebo.

Tiriant SRV sergančius pacientus, kurių organizme buvo mažai komplemento, normalūs C3 ir C4 titrai 52-ą savaitę nustatyti atitinkamai 38 % ir 44 % pacientų, vartojusių Benlysta, bei atitinkamai 17 % ir 18 % pacientų, vartojusių placebo.

Iš antifosfolipidinių antikūnų buvo išmatuoti tik antikūnų prieš kardiolipiną titrai. Buvo nustatytas 37 % IgA klasės antikūnų prieš kardiolipiną titrų sumažėjimas 52-ą savaitę ($p = 0,0003$), 26 % IgG klasės antikūnų prieš kardiolipiną titrų sumažėjimas 52-ą savaitę ($p = 0,0324$) ir 25 % IgM klasės antikūnų prieš kardiolipiną titrų sumažėjimas ($p = \text{NR}$, 0,46).

B ląstelių (įskaitant paprastųjų, atminties ir aktyvintųjų B ląstelių bei plazmocitų) kiekio ir IgG koncentracijos pokyčiai SRV sergančių pacientų organizme buvo stebėti ilgalaikio nekontroliuojamo tęstinio tyrimo metu tebevykstant gydymui belimumabu į veną. Po 7 su puse metų gydymo (įskaitant 72 pagrindinio tyrimo savaites) buvo stebėtas žymus pastovus įvairių pogrupių B ląstelių kiekio sumažėjimas, dėl kurio paprastųjų B ląstelių sumažėjimo mediana buvo 87 %, atminties B ląstelių sumažėjimo mediana buvo 67 %, aktyvintųjų B ląstelių sumažėjimo mediana buvo 67 %.

aktyvintųjų B ląstelių sumažėjimo mediana buvo 99 %, o plazmocitų kiekio sumažėjimo mediana 92 % po ilgiau nei 7 metų gydymo. IgG koncentracijų sumažėjimo mediana po maždaug 7 metų buvo 28 %, o 1,6 % tiriamųjų IgG koncentracijos sumažėjo iki mažesnių kaip 400 mg/dl koncentracijų. Pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius dažnis gydymo kurso metu dažniausiai nekito arba mažėjo.

Remiantis pacientų, kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, duomenimis, po gydymo Benlysta (10 mg/kg kūno masės dozė į veną) arba placebo buvo stebėtas IgG koncentracijų serume padidėjimas, kuris buvo susijęs su proteinurijos sumažėjimu. Kaip ir tikėtasi, atsižvelgiant į žinomą belimumabo veikimo mechanizmą, Benlysta grupėje, palyginti su placebo, buvo stebėtas mažesnis IgG koncentracijų serume padidėjimas. IgG koncentracijos procentinio padidėjimo 104-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, mediana buvo 17 % leidžiant Benlysta ir 37 % vartojant placebo. Stebėti autoantikūnų kiekio sumažėjimas, komplemento padaugėjimas ir bendro cirkuliuojančių B ląstelių kiekio bei B ląstelių pogrūpių kiekio sumažėjimas atitiko SRV tyrimų duomenis.

Vieno vartojimo į veną tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai (6–17 metų amžiaus), duomenimis, farmakodinaminis atsakas atitiko suaugusiųjų duomenis.

Imunogeniškumas

Neutralizuojančių antikūnų ir nespecifinių antikūnų prieš vaistinį preparatą (PVA) tyrimo jautrumą riboja aktyvus vaistinis preparatas, esantis paimtuose mėginiuose. Todėl tikrieji neutralizuojančių antikūnų ir nespecifinių antikūnų prieš vaistinį preparatą rodmenys tiriamojame populiacijoje yra nežinomi. Dviejų III fazės SRV tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji, duomenimis, 4 iš 563 (0,7 %) pacientų 10 mg/kg kūno masės dozės grupėje ir 27 iš 559 (4,8 %) pacientų 1 mg/kg kūno masės dozės grupėje buvo teigiami antikūnų prieš belimumabą nustatymo mėginiai. Atitinkamai 1 iš 10 (10 %), 2 iš 27 (7 %) ir 1 iš 4 (25 %) tiriamųjų, kuriems III fazės SRV tyrimuose mėginiai nuolat buvo teigiami, placebo, 1 mg/kg kūno masės ir 10 mg/kg kūno masės dozių grupėse pasireiškė reakcijos į infuziją dozės vartojimo parą. Visos šios reakcijos į infuziją nebuvo pavojingos ir buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Keletui pacientų, kurių organizme buvo aptikti PVA, pasireiškė pavojingi / sunkūs NR. Reakcijų į infuziją dažnis tiriamiesiems, kurių mėginiai nuolat buvo teigiami, buvo panašus į pacientų, kurių organizme PVA nebuvo aptikta, atitinkamai 75 iš 552 (14 %), 78 iš 523 (15%) ir 83 iš 559 (15 %) placebo, 1 mg/kg kūno masės ir 10 mg/kg kūno masės dozių grupėse.

Remiantis nefrito sergant vilklige tyrimo, kurio metu Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė į veną buvo suleista 224 suaugusiems pacientams, duomenimis, antikūnų prieš belimumabą neaptikta.

Vieno vartojimo į veną tyrimo, kuriame dalyvavo SRV sergantys vaikų populiacijos pacientai (6-17 metų pacientai, n = 53) duomenimis, nė vienas pacientas neatsirado antikūnų prieš belimumabą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

SRV

Infuzija į veną suaugusiems

Į veną leidžiamo Benlysta veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 684 pacientai, kuriems pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ACR – angl. *the American College of Rheumatology*) klasifikacijos kriterijus kliniškai buvo diagnozuota SRV. Atrankos metu pacientai sirgo aktyvia SRV, apibūdinama ≥ 6 balais pagal *SELENA-SLEDAI* (*SELENA* = angl. *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* – nacionalinis estrogenų saugumo įvertinimas sisteminė raudonąja vilklige sergantiems pacientams; *SLEDAI* = angl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* – sisteminės raudonosios vilkligės ligos aktyvumo indeksas) ir aptikti antikūnai prieš branduolį (APB) (APB titrai $\geq 1:80$ ir [arba] aptikti antikūnai prieš dsDNA [≥ 30 vienetų/ml]). Pacientams buvo skirtas pastovus SRV gydymo planas, pagal kurį buvo vartojami (po vieną arba deriniais): kortikosteroidai, vaistiniai preparatai maliarijai gydyti, NVNU arba kiti imunosupresantai. Dviejų tyrimų planas buvo panašus, išskyrus tai, kad *BLISS-76* truko 76 savaites, o *BLISS-52* – 52 savaites. Abiejų tyrimų pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo įvertinta 52-ąją savaitę.

Pacientai, kurie sirgo sunkiu su aktyvia vilklige susijusiu nefritu ir sunkia aktyvia vilklige su centinės nervų sistemos (CNS) pažeidimu, nebuvo įtraukti į tyrimus.

BLISS-76 tyrimas daugiausia vyko Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje. Foniniam gydymui buvo vartoti kortikosteroidai (76 %; > 7,5 mg per parą 46 %), imunosupresantai (56 %) ir vaistiniai preparatai maliarijai gydyti (63 %).

BLISS-52 tyrimas vyko Pietų Amerikoje, Rytų Europoje, Azijoje ir Australijoje. Foniniam gydymui buvo vartoti kortikosteroidai (96 %; > 7,5 mg per parą 69 %), imunosupresantai (42 %) ir vaistiniai preparatai maliarijai gydyti (67 %).

Tyrimų pradžioje 52 % pacientų buvo nustatytas didelis ligos aktyvumas (≥ 10 balų pagal *SELENA SLEDAI*), 59 % pacientų buvo nustatyta gleivinių ir odos, 60 % griaučių raumenų, 16 % kraujo, 11 % inkstų ir 9 % kraujagyslių domeno pažeida (pradinis *BILAG A* arba B).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė vertinamoji baigtis (SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas), apibūdinama kiekvieno iš toliau išvardytų kriterijų atsaku 52-ą savaitę, palyginti su pradiniu.

- *SELENA-SLEDAI* balo sumažėjimas ≥ 4 vienetų, ir
- nėra naujo A organų domeno balo pagal britų salų vilkligės įvertinimo grupę (angl. *British Isles Lupus Assessment Group [BILAG]*) arba 2 naujų *BILAG B* organų domeno balų, ir
- nėra pablogėjimo (padidėjimo $\leq 0,30$ vienetų) pagal bendrąjį gydytojo įvertinimo (BGĮ) balą.

SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas nurodo SRV ligos aktyvumo sumažėjimą be kurios nors organų sistemos būklės arba bendros paciento būklės pablogėjimo.

1 lentelė. Atsako dažnis 52-ą savaitę

Atsakas	<i>BLISS-76</i>		<i>BLISS-52</i>		<i>BLISS-76 ir BLISS-52 bendrai</i>	
	Placebas ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Placebas ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Placebas ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Nustatytas skirtumas, palyginti su placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
SRV sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, indeksas sudedamosios dalys						
Pacientų, kurių <i>SELENA-SLEDAI</i> balas sumažėjo ≥ 4 , procentinė dalis	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Pacientų, kurių <i>BILAG</i> indeksas nepablogėjo, procentinė dalis	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Pacientų, kurių BGĮ nepablogėjo, procentinė dalis	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

¹ Visiems pacientams buvo skirtas standartinis gydymas.

Bendros dviejų tyrimų analizės duomenimis, pacientų, kurie tyrimo pradžioje vartojo > 7,5 mg prednizono per parą (arba atitikmenį) procentinė dalis ir kuriems nuo 40-os iki 52-os savaitės vidutinė kortikosteroido dozė buvo sumažinta bent 25 % iki dozės, atitinkančios $\leq 7,5$ mg prednizono per parą, Benlysta grupėje buvo 17,9 % ir placebo grupėje 12,3 % (p = 0,0451).

SRV paūmėjimas buvo apibūdinamas modifikuotu *SELENA SLEDAI* SRV paūmėjimo indeksu. Laiko iki pirmojo apūmėjimo mediana bendroje grupėje, kurioje buvo vartotas Benlysta, pailgėjo, palyginti su placebo grupe (110 paros, palyginti su 84 paromis, rizikos santykis = 0,84, p = 0,012). Sunkus paūmėjimas pasireiškė 15,6 % pacientų Benlysta grupėje, palyginti su 23,7 % pacientų placebo grupėje per 52 stebėjimo savaites (stebėtas gydymo skirtumas = -8,1 %, rizikos santykis = 0,64, p = 0,0011).

Bendros analizės duomenimis, vartojant Benlysta, palyginti su placebo, palengvėjo nuovargis pagal *FACIT* nuovargio skalę. Vidutinis balų pokytis 52-ą savaitę, palyginti su pradiniu, buvo reikšmingai didesnis vartojant Benlysta, palyginti su placebo (4,70, palyginti su 2,46, $p = 0,0006$).

Vienmatė ir daugiamatė pagrindinės vertinamosios baigties analizė iš anksto numatytuose pogrupiuose parodė, kad didesnė nauda buvo pacientams, kurie sirgo aktyvesne liga, įskaitant pacientus, kurių *SELENA SLEDAI* balai buvo ≥ 10 , arba pacientus, kuriems reikėjo vartoti steroidus ligai kontroliuoti, arba pacientus, kurių organizme buvo mažai komplemento.

Vėlesnė (*post-hoc*) analizė parodė labai reaguojančius pogrupius, pavyzdžiui, pacientai, kurių organizme prieš pradedant gydymą buvo mažai komplemento ir teigiamas antikūnų prieš dsDNA mėginys (duomenis apie šią didesnės ligos aktyvumo grupę žr. 2 lentelėje). Iš šių pacientų 64,5 % pacientų pradiniai *SELENA SLEDAI* balai buvo ≥ 10 .

2 lentelė. Pacientai, kurių organizme buvo mažai komplemento ir teigiamas anti-dsDNR mėginys prieš pradedant gydymą

Pogrupis	Aptikti antikūnai prieš dsDNR IR mažai komplemento	
Bendri <i>BLISS</i> -76 ir <i>BLISS</i> -52 duomenys	Placebas (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
<i>SRI</i> atsako dažnis 52-ą savaitę (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		19,8
<i>SRI</i> atsako dažnis (išskyrus komplemento ir anti-dsDNR pokyčius) 52-ą savaitę (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		17,3
Sunkus paūmėjimas per 52 savaites		
Pacientai, kuriems pasireiškė sunkus paūmėjimas (%)	29,6	19,0
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		10,6
Laikas iki sunkaus paūmėjimo [rizikos santykis (95 % PI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p = 0,0038)
Prednizono dozės sumažinimas ≥ 25 %, palyginti su pradine, iki $\leq 7,5$ mg per parą nuo 40-os iki 52-os savaitės ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		6,3
<i>FACIT</i> nuovargio balo pagerėjimas 52-ą savaitę, palyginti su pradiniu (vidurkis)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (vidutinis skirtumas)		2,21
Tik <i>BLISS</i>-76 tyrimas	Placebas (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
<i>SRI</i> atsako dažnis 76-ą savaitę (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Stebėtas gydymo skirtumas, palyginti su placebo (%)		12,1

¹ Pacientams, kurių pradinė prednizono dozė buvo $> 7,5$ mg per parą.

Gydymo Benlysta, derinant su vienu rituksimabo ciklu, veiksmingumas ir saugumas buvo tirti III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo 104 savaitų trukmės tyrimo, į kurį buvo

įtraukti 292 pacientai, metu (*BLISS-BELIEVE*). Svarbiausioji vertinamoji baigtis – tai dalis tiriamųjų, kurių ligos kontrolės būklė 52-ąją savaitę buvo įvertinta 2 ar mažiau *SLEDAI-2K* balų ir tokia būklė buvo pasiekta be imunosupresantų vartojant 5 mg ar mažiau prednizono per parą ekvivalentišką kortikosteroidų dozę. Tai buvo pasiekta 19,4 % (n = 28 iš 144) Benlysta kartu su rituksimabu gydytų pacientų ir 16,7 % (n = 12 iš 72) pacientų, gydytų Benlysta kartu su placebo (šansų santykis 1,27; 95 % PI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). Didesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis (91,7 %, palyginti su 87,5 %), pavojingų nepageidaujamų reiškinių dažnis (22,2 %, palyginti su 13,9 %) ir pavojingų infekcijų dažnis (9,0 %, palyginti su 2,8 %) buvo stebėti pacientus gydant Benlysta kartu su rituksimabu, palyginti su pacientais, kurie Benlysta vartojo kartu su placebo.

Nefritas sergant vilklige

Į pirmiau aprašytą SRV tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuotas sunkus aktyvus nefritas sergant vilklige. Vis dėlto, pradedant tyrimą, 11 % pacientų turėjo inkstų pažeidą (remiantis *BILAG A* arba *B* įvertinimais). Buvo atliktas toliau aprašytas aktyvaus nefrito sergant vilklige tyrimas.

Į veną per 1 valandos laikotarpį 0, 14-ąją, 28-ąją dienomis ir po to kas 28 paras suleidžiamos Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozės veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti 104 savaičių trukmės atsitiktinių imčių (1:1), dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo III fazės tyrimo (BEL114054), kuriame dalyvavo 448 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige, metu. Atsižvelgiant į JAV reumatologijos kolegijos (angl. *the American College of Rheumatology, ACR*) klasifikacijos kriterijus, pacientams buvo nustatyta SRV klinikinė diagnozė, atlikus biopsiją įrodytas III, IV ir (arba) V klasės nefritas sergant vilklige ir nustatyta aktyvi inkstų liga atrankos metu, kuri turėjo būti gydoma skiriant standartinę terapiją. Į standartinę terapiją buvo įtraukti kortikosteroidai: nuo 0 iki 3 metilprednizolono infuzijų į veną (po 500-1 000 mg per vieną infuziją), po to – 0,5-1 mg/kg prednizono per parą per burną, iš viso per parą išgeriant 60 mg ar mažesnę paros dozę, dozę palaipsniui sumažinant iki 10 mg ir mažesnės paros dozės 24-ąją savaitę, kartu:

- vartojant per burną 1-3 g mikofenolato mofetilio dozę per parą arba 720-2 160 mg mikofenolato natrio druskos dozę per parą indukciniam ir palaikomajam gydymui; arba
- kas 2 savaites suleidžiant 500 mg ciklofosfamido dozės infuzijas į veną (6 infuzijos indukciniam gydymui), o vėliau skiriant palaikomąjį gydymą tikslinė 2 mg/kg azatioprino paros doze per burną.

Šis tyrimas buvo vykdytas Azijoje, Šiaurės Amerikoje, Pietų Amerikoje ir Europoje. Pacientų amžiaus mediana – 31 metai (kitimo sritis: 18-77 metai). Dauguma tiriamųjų buvo moteriškos lyties (88 %).

Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis – pirminis veiksmingumas, atsižvelgiant į inkstų atsaką (PVIA) 104-ąją savaitę, apibrėžiamas kaip 100-ąją savaitę pasireiškęs atsakas, patvirtintas 104-ąją savaitę pakartotinai išmatavus toliau išvardytus parametrus: baltymo : kreatinino santykis šlapime (šBKS) 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ar mažesnis ir apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) 60 ml/min./1,73m² ar didesnis arba aGFG sumažėjimas yra ne didesnis kaip 20 %, palyginti su iki ligos paūmėjimo buvusiais rodmenimis.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys:

- pilnas inkstų atsakas (PIA), apibrėžiamas kaip 100-ąją savaitę pasireiškęs atsakas, patvirtintas 104-ąją savaitę pakartotinai išmatavus toliau išvardytus parametrus: šBKS mažesnis kaip 500 mg/g (56,8 mg/mmol) ir aGFG 90 ml/min./1,73m² ar didesnis arba aGFG sumažėjimas yra ne didesnis kaip 10 %, palyginti su buvusiais iki ligos paūmėjimo rodmenimis;
- PVIA 52-ąją savaitę;
- laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio arba mirties (su inkstais susijęs reiškinys apibrėžiamas kaip galutinės stadijos inkstų ligos pirmasis pasireiškimas, kreatinino koncentracijos serume padvigubėjimas, inkstų funkcijos pablogėjimas [apibūdinamas proteinurijos padidėjimu ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimu] arba su inkstų liga susijusių tyrimo laikotarpiu draudžiamų vaistinių preparatų vartojimas).

Atsižvelgiant į PVIA ir PIA vertinamąsias baigtis, pacientai, kuriems steroidų vartojimas nuo 24-osios savaitės buvo sumažintas iki 10 mg ar mažesnės paros dozės, laikomi patyrusiais atsaką. Atsižvelgiant į šias

vertinamąsias baigtis, pacientai, kurie anksčiau laiko nutraukė gydymą, buvo gydyti draudžiamais vaistiniais preparatais arba anksti pasitraukė iš tyrimo, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą.

Pacientų, kuriems pasireiškė PVIA 104-ąją savaitę, dalis buvo reikšmingai didesnė pacientams vartojant Benlysta, palyginti su placebo. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys taip pat parodė reikšmingą pagerėjimą vartojant Benlysta, palyginti su placebo (3 lentelė).

3 lentelė. Veiksmingumo suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Placebas n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Stebėtas skirtumas, palyginti su placebu	Šansų santykis arba rizikų santykis, palyginti su placebu (95 % PI)	P- reikšmė
PVIA 104-ąją savaitę ¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	32,3 %	43,0 %	10,8 %	ŠS 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
PVIA dedamosios					
Baltymo : kreatinino santykis šlapime ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	ŠS 1,54 (1,04, 2,29)	0,0320
aGFG ≥ 60 ml/min./1,73 m ² arba aGFG nesumažėja > 20 % nuo prieš ligos paūmėjimą buvusio rodmens	50,2 %	57,4 %	7,2 %	ŠS 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Nepažeidė gydymo pagal protokolą ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	ŠS 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PIA 104-ąją savaitę ¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	19,7 %	30,0 %	10,3 %	ŠS 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
PIA dedamosios					
Baltymo: kreatinino santykis šlapime < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	ŠS 1,58 (1,05, 2,38)	0,0268
aGFG ≥ 90 ml/min./1,73m ² arba aGFG nesumažėja > 10 % nuo prieš ligos paūmėjimą buvusio rodmens	39,9 %	46,6 %	6,7 %	ŠS 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Nepažeidė gydymo pagal protokolą ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	ŠS 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PVIA 52-ąją savaitę ¹ Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas	35,4 %	46,6 %	11,2 %	ŠS 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245

Laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio ar mirties ¹ Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, procentinė dalis ²	28,3 %	15,7 %	-		
Laikotarpis iki reiškinio [rizikų santykis (95 % PI)]			-	RS 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

¹ PVIA 104-ąją savaitę duomenys buvo įtraukti į pirminę veiksmingumo analizę. PIA 104-ąją savaitę, PVIA 52-ąją savaitę ir laikotarpis iki su inkstais susijusio reiškinio ar mirties buvo įtraukti į iš anksto apibrėžtą hierarchinę analizę.

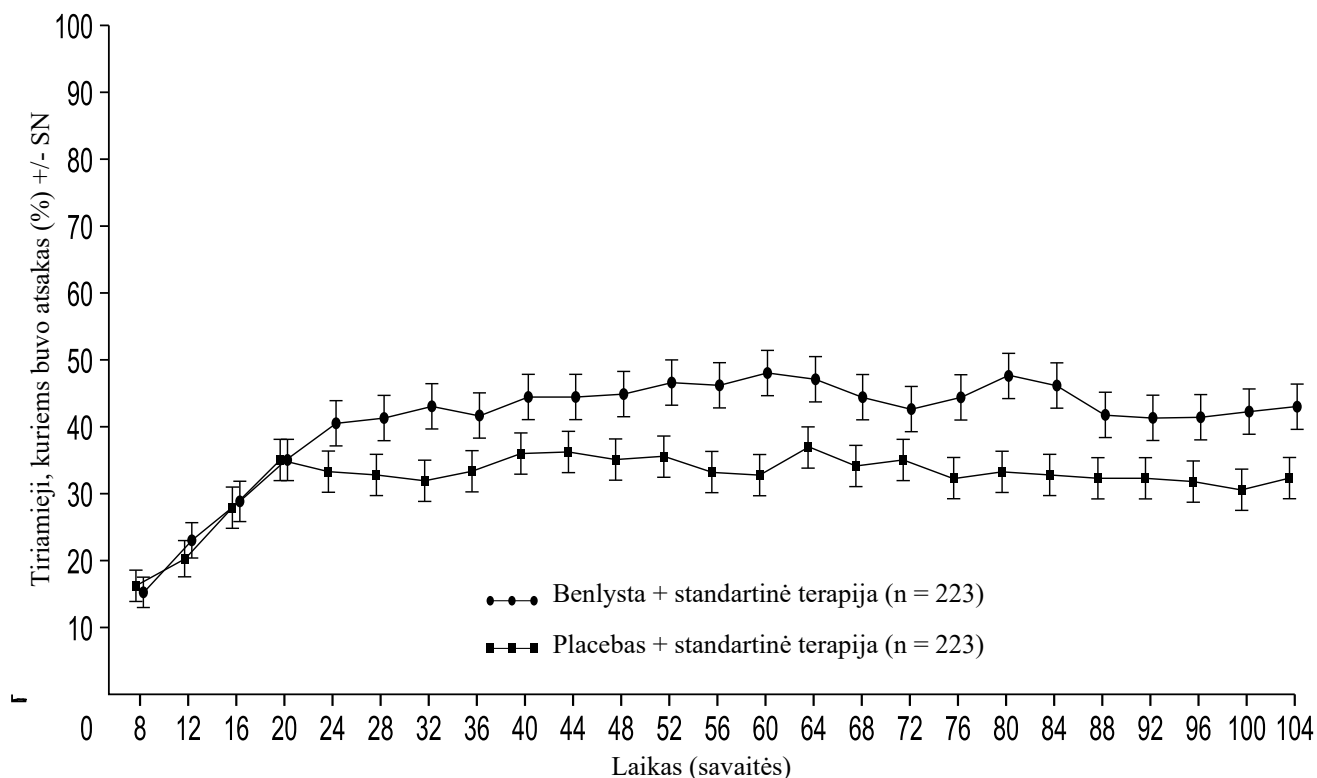
² Į analizę neįtraukus mirties atvejų (1 vartojant Benlysta; 2 vartojant placebą), pacientų, kuriems pasireiškė su inkstais susijęs reiškinys, procentinė dalis vartojant Benlysta buvo 15,2 %, palyginti su 27,4 % vartojant placebą (RS = 0,51; 95 % PI: 0,34, 0,78).

³ Gydomo pagal protokolą pažeidimas: pacientai, kurie vartojo vaistinių preparatų, kurių vartojimas draudžiamas pagal protokolą.

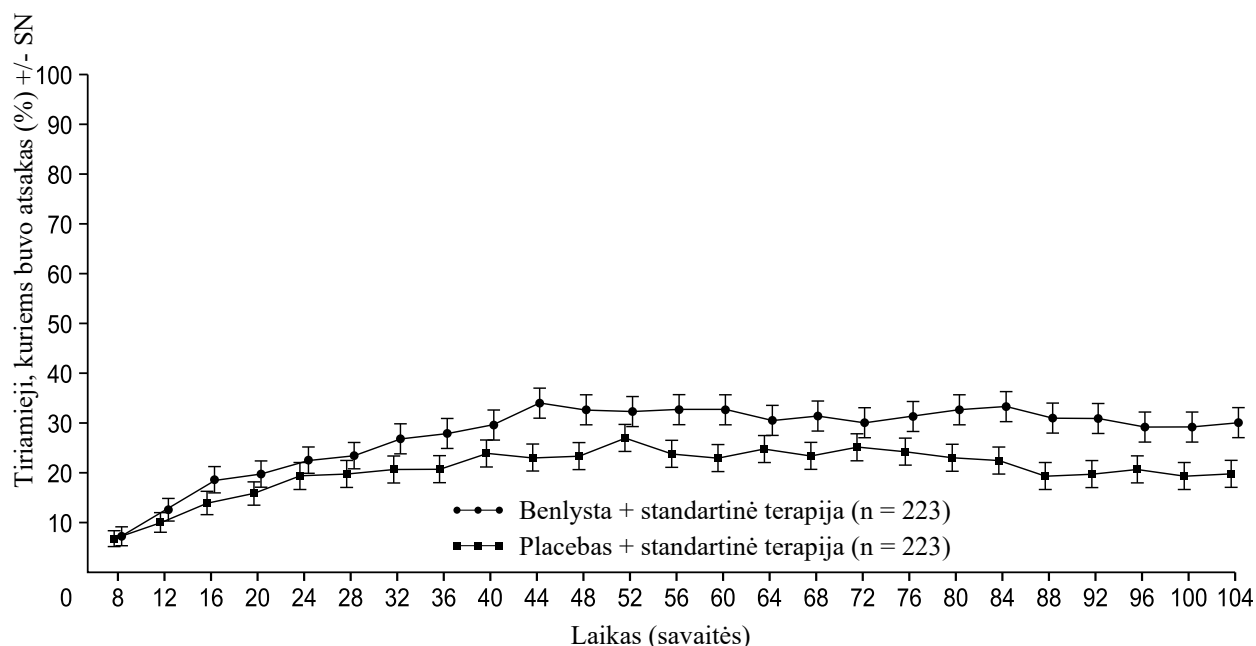
Skaitiniu požiūriu didesnė procentinė dalis Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebą, pasiekė PVIA pradedant nuo 24-osios savaitės ir toks skirtumas tarp gydymo būdų išsilaikė iki 104-osios savaitės. Pradedant 12-ąją savaitę, skaitiniu požiūriu didesnė procentinė dalis Benlysta vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebą, pasiekė PIA ir toks skaitinis skirtumas išsilaikė iki 104-osios savaitės (1 paveikslas).

1 paveikslas. Atsako suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, dažnis pagal apsilankymus

Pirminis veiksmingumas, atsižvelgiant į inkstų atsaką (PVIA)

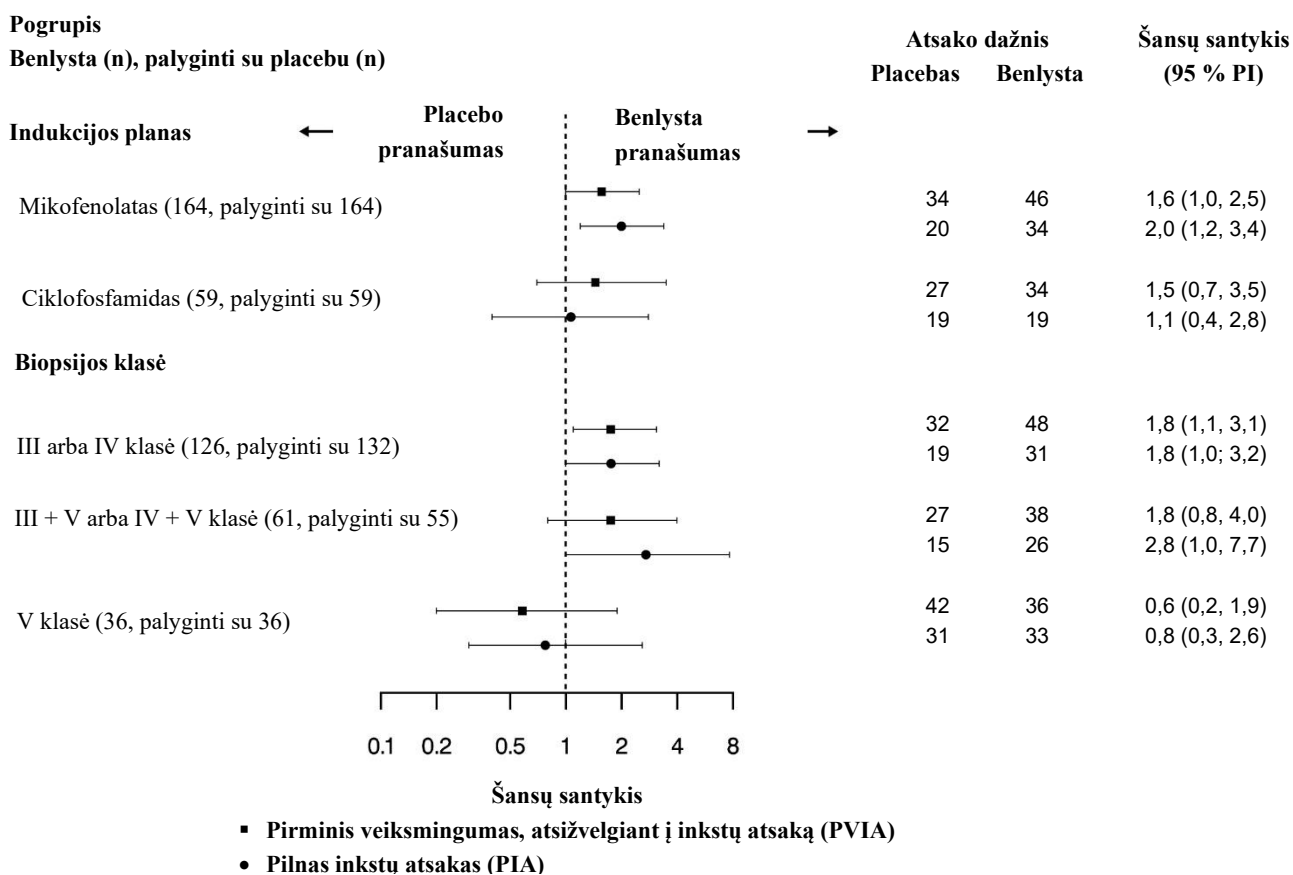


Pilnas inkstų atsakas (PIA)



Remiantis aprašomosiomis pogrupių analizėmis, pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys (PVIA ir PIA) buvo tiriamos, atsižvelgiant į indukcinio gydymo planą (mikofenolatas ar ciklofosfamidą) ir biopsijos klasę (III ar IV, III + V ar IV + V, ar V klasės) (2 paveikslas).

2 paveikslas. PVIA ir PIA šansų santykis 104-ąją savaitę pagal pogrupius



Amžius ir rasė

Amžius

Placebu kontroliuojamųjų SRV tyrimų duomenimis, veiksmingumo ar saugumo skirtumų sulaukiant Benlysta 65 metų ir vyresniems pacientams į veną arba po oda, palyginus su bendrąja populiacija, nepastebėta. Visgi, 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius (62 pacientai veiksmingumo ir 219 pacientų saugumo vertinimui) buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jiems atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

Juodaodžiai pacientai

Benlysta buvo leidžiamas į veną juodaodžiams pacientams atsitiktinių imčių (2:1), dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamojo, 52 savaites trukusio III/IV fazių SRV tyrimo metu (*EMBRACE*). Buvo įvertintas veiksmingumas 448 pacientams. Didesnei juodaodžių pacientų daliai buvo pasiektas *SRI-S2K* atsakas pacientams vartojant Benlysta, bet skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo vartojimu. Vis dėlto, kaip ir kitų tyrimų duomenimis, juodaodžiams pacientams, kurių ligos aktyvumas buvo didelis (pradedant gydymą, mažai komplemento ir teigiami antikūnai prieš dsDNR, $n = 141$), pasireiškė 45,1 % *SRI-S2K* atsakas vartojant Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė, palyginti su 24,0 % vartojant placebo (šansų santykis 3,00; 95 % PI: 1,35, 6,68).

Vaikų populiacija

SRV

Benlysta saugumas ir veiksmingumas buvo tirti atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamojo, 52 savaičių tyrimo (*PLUTO*), kuriame dalyvavo 93 vaikų populiacijos pacientai, kuriems remiantis *ACR* klasifikacijos kriterijais buvo diagnozuota SRV, metu. Atrankos metu pacientai sirgo aktyvia SRV liga, apibūdinama ≥ 6 balais pagal *SELENA-SLEDAI* ir aptiktais autoantikūnais, kaip aprašyta suaugusiųjų tyrimuose. Pacientams buvo skirtas pastovus SRV gydymo planas (priežiūros standartas) ir buvo taikomi panašūs įtraukimo kriterijai, kaip ir suaugusiųjų tyrimuose. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su vilklige susijęs sunkus aktyvus nefritas, sunki aktyvi CNS vilkligė, pirminis imunodeficitas, IgA stoka arba ūminės ar lėtinės infekcijos, kurias reikia gydyti, nebuvo įtraukiami į tyrimą. Tyrimas buvo atliktas JAV, Pietų Afrikoje, Europoje ir Azijoje. Pacientų amžiaus mediana – 15 metų (kitimo sritis – nuo 6 iki 17 metų). 5-11 metų grupėje ($n = 13$) *SELENA-SLEDAI* balų kitimo sritis buvo nuo 4 iki 13, o 12-17 metų grupėje ($n = 79$) *SELENA-SLEDAI* balų kitimo sritis buvo nuo 4 iki 20. Dauguma (94,6 %) pacientų buvo moteriškos lyties. Tyrimas nebuvo pagrįstas jokiais statistiniais palyginimais, o visi duomenys buvo aprašomojo pobūdžio.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo SRV atsako indeksas (angl. *the SLE Responder Index, SRI*) 52-ąją savaitę kaip aprašyta suaugusiųjų vartojimo į veną tyrimuose. Vartojant Benlysta, palyginti su placebo, didesnei daliai vaikų populiacijos pacientų buvo pasiektas *SRI* atsakas. Atskirų vertinamosios baigties komponentų atsakas atitiko *SRI* atsaką (4 lentelė).

4 lentelė. Atsako dažnis 52-ąją savaitę vaikų populiacijoje

Atsakas ¹	Placebas (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SRV atsako indeksas (%)	43,6 (17 iš 39)	52,8 (28 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		1,49 (0,64, 3,46)
SRV atsako indekso komponentai		
Pacientų, kurių įvertis pagal <i>SELENA-SLEDAI</i> sumažėjo ≥ 4 balais, procentinė dalis (%)	43,6 (17 iš 39)	54,7 (29 iš 53)

Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Pacientų, kurių <i>BILAG</i> indeksas nepablogėjo, procentinė dalis (%)	61,5 (24 iš 39)	73,6 (39 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Pacientų, kurių BGĮ nepablogėjo, procentinė dalis (%)	66,7 (26 iš 39)	75,5 (40 iš 53)
Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Analizuojant duomenis, buvo pašalinti visų tiriamųjų, kuriems trūko pradinio bet kurio komponento įvertinimo, duomenys (1 placebo grupėje).

Remiantis pacientų, kuriems pasireiškė sunkus paūmėjimas, duomenimis, dienų, kurioms praėjus pasireiškė pirmasis sunkus paūmėjimas, mediana buvo 150 paros Benlysta grupėje ir 113 – placebo grupėje. Per 52 stebėjimo savaites sunkius paūmėjimus patyrė 17 % Benlysta grupės pacientų, palyginti su 35 % pacientų placebo grupėje (stebėtas skirtumas tarp gydymo būdų = 18 %; rizikos santykis = 0,36, 95 % PI: 0,15, 0,86). Tai atitiko vartojimo suaugusiesiems į veną klinikinių tyrimų duomenis.

Atsižvelgiant į Tarptautinės vaikų reumatologijos tyrimų organizacijos / Amerikos reumatologijos koledžo (angl. *the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology, PRINTO / ACR*) juvenilinės SRV atsako vertinimo kriterijus, didesnei daliai vaikų populiacijos pacientų, kuriems buvo suleistas Benlysta, palyginti su placebo, buvo nustatytas pagerėjimas (5 lentelė).

5 lentelė. *PRINTO / ACR* atsako dažnis 52-ąją savaitę

	Dalis pacientų, kurių bet kurie 2 iš 5 komponentų ¹ pagerėjo mažiausiai 50 % ir ne daugiau kaip vienas liko pablogėjęs daugiau kaip 30 %		Dalis pacientų, kurių bet kurie 3 iš 5 komponentų ¹ pagerėjo mažiausiai 30 % ir ne daugiau kaip vienas liko pablogėjęs daugiau kaip 30 %	
	Placebas n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebas n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Atsakas, n (%)	14 iš 40 (35,0)	32 iš 53 (60,4)	11 iš 40 (27,5)	28 iš 53 (52,8)
Stebėtas skirtumas, palyginti su placebo		25,38		25,33
Šansų santykis (95 % PI), palyginti su placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹ Nustatyti penkių *PRINTO / ACR* komponentų procentiniai pakeičiai 52-ąją savaitę: tėvų bendrojo įvertinimo (tėvų BĮ), PGĮ, *SELENA SLEDAI* balo, proteinurijos per 24 valandas ir fizinio funkcionavimo domeno balas pagal Vaikų populiacijos pacientų gyvenimo kokybės aprašo bendrąją pagrindinę skalę (angl. *the Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale, PedsQL GC*).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Toliau pateikti į veną pavartoto vaistinio preparato farmakokinetikos duomenys yra pagrįsti 563 SRV sergančių pacientų, vartojusių Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozę dviejuose III fazės tyrimuose, populiacijos duomenimis.

Absorbcija

Benlysta skiriamas infuzijomis į veną. Didžiausios belimumabo koncentracijos serume paprastai stebėtos, infuzijos pabaigoje arba netrukus po infuzijos pabaigos. Remiantis koncentracijos grafiku, naudojant įprastus farmakokinetikos populiacijoje modelio parametrus, didžiausia koncentracija serume buvo 313 µg/ml (kitimo sritis: 173-573 µg/ml).

Pasiskirstymas

Belimumabas pasiskirstė audiniuose, jo bendrasis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis (V_{ss}) buvo maždaug 5 litrai.

Biotransformacija

Belimumabas yra baltymas ir, manoma, kad jis metabolizuojamas, suardant į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis, veikiant plačiai paplitusiems proteoliziniams fermentams. Įprasti metabolizmo tyrimai neatlikti.

Eliminacija

Belimumabo koncentracijos serume mažėja biekspontiniu būdu, pasiskirstymo pusinis periodas trunka 1,75 paros, o galutinis pusinės eliminacijos periodas yra 19,4 parų. Sisteminis klirensas yra 215 ml per parą (kitimo sritis: 69-622 ml per parą).

Nefrito sergant vilklige tyrimas

Buvo atlikta farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė, apimanti 224 suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige ir kuriems į veną suleista Benlysta 10 mg/kg kūno masės dozė (0, 14, 28 dienomis ir po to – kas 28 paros iki 104 savaitių), duomenis. Belimumabo klirensas iš pacientų, kuriems diagnozuotas nefritas sergant vilklige, organizmo dėl inkstų ligos aktyvumo iš pradžių buvo didesnis nei stebėtas SRV tyrimuose. Vis dėlto, po 24 gydymo savaitių visą likusį tyrimo laikotarpį belimumabo klirensas ir ekspozicija buvo panašūs į stebėtus suaugusių SRV sergančių pacientų, kurie gydyti belimumabo 10 mg/kg kūno masės dozė į veną, organizme.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija. Farmakokinetikos parametrai yra pagrįsti individualių parametų įverčiais, remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų, gautų tyrimo SRV sergančių pacientų vaikų populiacijoje metu (53 pacientų duomenų), analize. Po 10 mg/kg kūno masės dozės suleidimo į veną 0, 14 ir 28 paromis ir vėliau kas 4 savaites, belimumabo ekspozicijos vaikų populiacijos tiriamųjų ir suaugusiųjų, sergančių SRV, organizme buvo panašios. C_{max} , C_{min} , ir AUC geometriniai vidurkiai susidarius pusiausvyrinėms koncentracijoms 5-11 metų grupėje buvo atitinkamai 305 µg/ml, 42 µg/ml ir 2 569 paros•µg/ml, o 12-17 metų grupėje – atitinkamai 317 µg/ml, 52 µg/ml ir 3 126 paros•µg/ml (n = 43).

Senyvi pacientai. Benlysta tyrimuose dalyvavo nedaug senyvų pacientų. Farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, visoje SRV gydymo į veną tiriamojoje populiacijoje amžius neturėjo įtakos belimumabo ekspozicijai. Vis dėlto, turint omenyje nedidelį ≥ 65 metų tiriamųjų skaičių, amžiaus įtakos įtikinamai paneigti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Specialių inkstų funkcijos sutrikimo įtakos belimumabo farmakokinetikai tyrimų atlikta nebuvo. Benlysta klinikinio vystymo programos metu buvo tirti pacientai, sergantys SRV, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimas (261 tiriamasis, kuriam buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kreatinino klirensas ≥ 30 ir < 60 ml/min., 14 tiriamųjų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kreatinino klirensas ≥ 15 ir < 30 ml/min.). Sisteminio klirenso sumažėjimas, nustatytas pagal farmakokinetikos populiacijoje modelį, pacientams, kurių kreatinino klirensas atitiko tam tikros inkstų funkcijos sutrikimo kategorijos medianą, palyginti su pacientais, kurių buvo kreatinino klirensas atitiko farmakokinetikos populiacijoje medianą (79,9 ml/min.), buvo 1,4 % lengvo (75 ml/min.), 11,7 % vidutinio

(45 ml/min.) ir 24,0 % sunkaus (22,5 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimo atveju. Dėl proteinurijos (≥ 2 g per parą) belimumabo klirensas padidėjo, o sumažėjus kreatinino klirensui, sumažėjo ir belimumabo klirensas, vis dėlto toks poveikis atitiko numatytas kintamumo ribas. Todėl pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama.

Kepenų funkcijos sutrikimas. Specialių tyrimų kepenų funkcijos sutrikimo įtakai belimumabo farmakokinetinėms savybėms ištirti neatlikta. IgG1 molekulės, pavyzdžiui, belimumabo, yra katabolizuojamos veikiant plačiai paplitusiems proteoliziniams fermentams, kurie neapsiriboja vien kepenų audiniu ir, manoma, kad kepenų funkcijos pokyčiai neturės jokios įtakos belimumabo eliminacijai.

Kūno masė / kūno masės indeksas (KMI)

Koregavus belimumabo dozes pagal svorį, ekspozicija kūno masės deficitą turinčių tiriamųjų (KMI < 18,5) organizme sumažėjo, o antsvorio turinčių tiriamųjų (KMI ≥ 30) organizme padidėjo. Nuo KMI priklausomi ekspozicijos pokyčiai nesukėlė atitinkamų veiksmingumo pokyčių. Ekspozicijos padidėjimas nutukusių tiriamųjų, vartojusių 10 mg/kg kūno masės belimumabo dozę, organizme nedidino bendro NR arba pavojingų NR dažnio, palyginti su nutukusiais tiriamaisiais, kurie vartojo placebo. Vis dėlto pykinimas, vėmimas ir viduriavimas nutukusiems pacientams pasireiškė dažniau. Nei vienam nutukusiam pacientui šie virškinimo trakto reiškiniai nebuvo sunkūs. Kūno masės deficitą turintiems ir nutukusiems tiriamiesiems dozės keisti nerekomenduojama.

Vaistinio preparato vartojimo į veną pakeitimas vartojimu po oda

SRV

SRV sergantiems pacientams 10 mg/kg kūno masės vaistinio preparato dozės vartojimą į veną kas 4 savaites pakeitus į vaistinio preparato vartojimą po oda, taikant 1-4 savaitių pereinamąjį laikotarpį, belimumabo koncentracijos serume prieš pirmosios dozės suleidimą po oda buvo artimos galutinei po oda leidžiamo vaistinio preparato mažiausiai koncentracijai pusiausvyros apykaitos sąlygomis (žr. 4.2 skyrių). Remiantis farmakokinetikos populiacijoje parametru modeliavimo duomenimis, leidžiant 200 mg vaistinio preparato dozę po oda kas savaitę (suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems ≥ 50 kg), kas 10 dienų (vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems nuo 30 iki < 50 kg) arba kas 2 savaites (vaikų populiacijos pacientams nuo 5 metų, bet jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems nuo 15 iki < 30 kg), vidutinės belimumabo koncentracijos pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo panašios į tas, kurios būna kas 4 savaites leidžiant į veną 10 mg/kg kūno masės dozę.

Nefritas sergant vilklige

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje imitavimo duomenimis, prognozuojama, kad praėjus 1-2 savaitėms po pirmųjų 2 dozių į veną suleidimo, vidutinės belimumabo koncentracijos su vilklige susijusių nefritu sergančių pacientų, kurių gydymas 10 mg/kg kūno masės doze į veną pakeistas į gydymą suleidžiant 200 mg dozę po oda kas savaitę, serume yra panašios į pacientų, kuriems leidžiama 10 mg/kg kūno masės doze į veną kas 4 savaites (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaistinį preparatą suleidus į veną arba po oda beždžionėms, pasireiškė numatytas B ląstelių kiekio periferiniame kraujyje ir limfiniame audinyje sumažėjimas, nesusijęs su toksikologiniais reiškiniais.

Reprodukcijos tyrimai atlikti su vaikingomis *cynomolgus* beždžionėmis, kurioms infuzijos į veną būdu kas 2 savaites iki 21 savaitės buvo leidžiamos 150 mg/kg kūno masės belimumabo dozės (ekspozicija maždaug 9 kartus didesnė už didžiausią numatytą žmogaus organizme), ir įvertinus toksinį poveikį motininei patelei, vystymuisi ar teratogeninį poveikį, gydymas belimumabu nebuvo susijęs su tiesioginiu ar netiesioginiu kenksmingu poveikiu.

Su gydymu susiję reiškiniai apsiribojo numatytu grįžtamu B ląstelių kiekio sumažėjimu motininių patelių ir jauniklių organizme ir grįžtamu IgM sumažėjimu beždžionių jauniklių organizme. Nutraukus gydymą belimumabu, B ląstelių kiekis suaugusių beždžionių organizme vėl tapo toks, koks buvo prieš gydymą, maždaug per vienerius metus po jauniklių atsivedimo, o beždžionių jauniklių organizme trečią gyvenimo mėnesį. IgM koncentracijos jauniklių, susidūrusių su belimumabo ekspozicija *in utero*, organizme normalizavosi šeštą gyvenimo mėnesį.

Poveikis beždžionių patinų ir patelių vislumui buvo įvertintas 6 mėnesius trukusiuose kartotinių belimumabo dozių toksikologiniuose tyrimuose, kurių metu buvo skiriamos iki ir įskaitant 50 mg/kg kūno masės belimumabo dozės. Su gydymu susijusių lytiškai subrendusių patinų ir patelių reprodukcinės organų pokyčių nepastebėta. Neformalus patelių menstruacijų ciklo įvertinimas su belimumabu susijusių pokyčių neparodė.

Belimumabas yra monokloninis antikūnas, todėl genotoksiškumo tyrimai neatlikti. Kancerogeninio poveikio ar poveikio vaisingumui (vyrų ar moterų) tyrimai neatlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas (E 330)

Natrio citratas (E 331)

Sacharozė

Polisorbatas 80 (E 433)

6.2 Nesuderinamumas

Benlysta nesuderinamas su 5 % gliukozės tirpalu.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

5 metai.

Paruoštas tirpalas

Ištirpinus miltelius injekciniame vandenyje, paruoštą tirpalą, jeigu iš karto nevartojamas, reikia laikyti apsaugotą nuo tiesioginės saulės šviesos šaldytuve (2 °C-8 °C).

Paruoštas ir praskiestas infuzinis tirpalas

Benlysta tirpalas turi būti praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuziniu tirpalu ir gali būti laikomas 2 °C-8 °C arba kambario temperatūroje (15 °C-25 °C).

Bendras laikas, per kurį reikia paruošti Benlysta ir užbaigti infuziją, negali būti ilgesnis kaip 8 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo stiklo flakonai (5 ml), sandariai uždaryti silikonizuotu chlorobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu aliuminio gaubteliu, kuriuose yra 120 mg miltelių.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

I tipo stiklo flakonai (20 ml), sandariai uždaryti silikonizuotu chlorobutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu aliuminio gaubteliu, kuriuose yra 400 mg miltelių.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

120 mg infuzinio tirpalo paruošimas

Miltelių ištirpinimas

Vaistinį preparatą tirpinti ir praskiesti reikia laikantis aseptikos reikalavimų.

Flakoną reikia 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje (15 °C-25 °C).

Flakono kamštį prieš tirpinimą ir praskiedimą rekomenduojama pradurti naudojant 21-25 dydžio adatą.

Vienkartiniame flakone esančią 120 mg belimumabo dozę reikia ištirpinti 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens, kad galutinė belimumabo koncentracija būtų 80 mg/ml.

Kad atsirastų kuo mažiau putų, injekcinį vandenį į flakoną reikia suleisti palei flakono sienelę. Flakoną švelniai pasukiokite 60 sekundžių. Ruošdami tirpalą, flakoną laikykite kambario temperatūroje (15 °C-25 °C), švelniai pasukiodami flakoną 60 sekundžių kas 5 minutes, kol milteliai ištirps. Negalima kratyti. Paprastai tirpinimas baigiamas per 10-15 minučių po to, kai suleidžiamas vanduo, bet gali trukti ir 30 minučių.

Paruoštą tirpalą laikykite taip, kad būtų apsaugotas nuo saulės šviesos.

Jeigu tirpinant Benlysta naudojamas mechaninis tirpinimo įtaisas, negalima viršyti 500 rpm, o flakonas centrifugoje turi būti sukamas ne ilgiau kaip 30 minučių.

Baigus tirpinimą, tirpalas turi būti opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas, jame neturi būti dalelių. Vis dėlto tikimasi ir yra priimtina, kad atsiras mažų oro burbuliukų.

Paruošus tirpalą, iš kiekvieno flakono galima ištraukti 1,5 ml (atitinka 120 mg belimumabo).

Praskiedimas

Ištirpintas vaistinis preparatas turi būti praskiestas su 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuzinio tirpalo. Pacientams, kurių kūno masė yra 40 kg ar mažesnė, galima apsvarstyti poreikį vartoti 100 ml šių tirpiklių infuzijų maišelius užtikrinant, kad gauta belimumabo koncentracija infuzijų maišelyje neviršytų 4 mg/ml.

Belimumabas nesuderinamas ir negali būti vartojamas su 5 % gliukozės tirpalu į veną.

Iš 250 ml (arba 100 ml) infuzinio maišelio arba buteliuko su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuziniu tirpalu ištraukite ir išmeskite tokį tirpalo kiekį, kuris atitinka paruošto Benlysta tirpalo kiekį, kuriame yra pacientui būtina dozė. Tada suleiskite reikiamą paruošto

Benlysta tirpalo kiekį į infuzinį maišelį arba buteliuką. Atsargiai apverskite maišelį ar buteliuką, kad tirpalas susimaišytų. Flakonus su tirpalo likučiais išmeskite.

Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar Benlysta tirpale nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalą, kuriame yra kokių nors kietų dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, išmeskite.

Bendras laikas, per kurį reikia paruošti Benlysta tirpalą ir užbaigti infuziją, negali būti ilgesnis kaip 8 valandos.

400 mg infuzinio tirpalo paruošimas

Miltelių ištirpinimas

Vaistinį preparatą tirpinti ir praskiesti reikia laikantis aseptikos reikalavimų.

Flakoną reikia 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje (15 °C-25 °C).

Flakono kamštį prieš tirpinimą ir praskiedimą rekomenduojama pradurti naudojant 21-25 dydžio adatą.

Vienkartiniame flakone esančią 400 mg belimumabo dozę reikia ištirpinti 4,8 ml sterilaus injekcinio vandens, kad galutinė belimumabo koncentracija būtų 80 mg/ml.

Kad atsirastų kuo mažiau putų, injekcinį vandenį į flakoną reikia suleisti palei flakono sienelę. Flakoną švelniai pasukiokite 60 sekundžių. Ruošdami tirpalą, flakoną laikykite kambario temperatūroje (15 °C-25 °C), švelniai pasukiodami flakoną 60 sekundžių kas 5 minutes, kol milteliai ištirps. Negalima kratyti. Paprastai tirpinimas baigiamas per 10-15 minučių, nuo vandens suleidimo, bet gali trukti ir 30 minučių.

Paruoštą tirpalą laikykite taip, kad būtų apsaugotas nuo saulės šviesos.

Jeigu tirpinant Benlysta naudojamas mechaninis tirpinimo įtaisas, negalima viršyti 500 apsisukimų per minutę, o flakonas centrifugoje turi būti sukamas ne ilgiau kaip 30 minučių.

Baigus tirpinimą, tirpalas turi būti opalescuojantis, bespalvis ar blyškiai geltonas, jame neturi būti dalelių. Vis dėlto galima tikėtis ir yra priimtina, kad atsiras mažų oro burbuliukų.

Paruošus tirpalą, iš kiekvieno flakono galima ištraukti 5 ml (atitinka 400 mg belimumabo).

Praskiedimas

Ištirpintas vaistinis preparatas turi būti praskiestas su 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuzinio tirpalo.

Belimumabas nesuderinamas ir negali būti vartojamas su 5 % gliukozės tirpalu į veną.

Iš 250 ml infuzinio maišelio arba buteliuko su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuziniu tirpalu ištraukite ir išmeskite tokį tirpalo kiekį, kuris atitinka paruošto Benlysta tirpalo kiekį, kuriame yra pacientui būtina dozė. Tada suleiskite reikiamą paruošto Benlysta tirpalo kiekį į infuzinį maišelį arba buteliuką. Atsargiai apverskite maišelį ar buteliuką, kad tirpalas susimaišytų. Flakonus su tirpalo likučiais išmeskite.

Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar Benlysta tirpale nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalą, kuriame yra kokių nors kietų dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, išmeskite.

Bendras laikas, per kurį reikia paruošti Benlysta tirpalą ir užbaigti infuziją, negali būti ilgesnis kaip 8 valandos.

Vartojimo metodas

Benlysta suleidžiamas infuzijos būdu per 1 valandą.

Benlysta negalima suleisti per vieną infuzijos liniją kartu su kitais vaistiniais preparatais. Fizinio ar biocheminio suderinamumo tyrimų, kuriais būtų įvertintas Benlysta vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, neatlikta.

Benlysta nesuderinamumo su polivinilchlorido arba poliolefino maišeliais nepastebėta.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/700/001 1 flakonas – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 flakonas – 400 mg

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. liepos 13 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. vasario 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

arba

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

arba

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Be to, registruotojas turi pateikti ataskaitą su duomenimis iš ilgalaikio kontroliuojamojo saugumo registro, kuriame remiantis su <i>CHMP</i> suderintu protokolu, visi pacientai buvo stebėti ne trumpiau kaip 5 metus. Saugumo registre bus įvertintas mirtingumas dėl visų priežasčių ir nepageidaujamų reiškinių dažnis ypatingą susidomėjimą keliančioje pacientų, sergančių sisteminė raudonąja vilklige, grupėje. Šie ypatingą susidomėjimą keliantys nepageidaujami reiškiniai yra sunkios infekcinės ligos (įskaitant oportunistinių mikroorganizmų sukeltas infekcines ligas ir PDL), pasirinkti sunkūs psichikos sutrikimai ir piktybiniai navikai (įskaitant kitokį nei melanoma odos vėžį).	2026 m. vasario mėn. 28 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS (-IAI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
belimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg belimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: arginino hidrochlorido, histidino, histidino monohidrochlorido, polisorbato 80 (E 433), natrio chlorido, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

1 užpildytas švirkštiklis
4 užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/700/003 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/11/700/004 4 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serijs

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

benlysta švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – sudėtinė pakuotė, 12 užpildytų švirkštiklių (3 pakuotės po 4 užpildytus švirkštiklius) – su mėlynu langu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
belimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg belimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: arginino hidrochlorido, histidino, histidino monohidrochlorido, polisorbato 80 (E 433), natrio chlorido, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

Sudėtinė pakuotė: 12 užpildytų švirkštiklių (3 kartono dėžutės, kurių kiekvienoje yra po 4 užpildytus švirkštiklius).
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/700/005

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

benlysta švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS – sudėtinė pakuotė, kurioje yra 12 užpildytų švirkštiklių (3 pakuotės po 4 užpildytus švirkštiklius) – be mėlyno langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
belimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg belimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: arginino hidrochlorido, histidino, histidino monohidrochlorido, polisorbato 80 (E 433), natrio chlorido, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

4 užpildyti švirkštikliai. Sudėtinės pakuotės dalis.
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Serijs

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

benlysta švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Benlysta 200 mg injekcija

belimumabum

s.c.

Po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS (-AI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

belimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviena 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg belimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: arginino hidrochlorido, histidino, histidino monohidrochlorido, polisorbato 80 (E 433), natrio chlorido, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas

4 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

NORĖDAMI ATIDARYTI, SPAUSKITE ČIA.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/700/006 1 užpildytas švirkštas

EU/1/11/700/007 4 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

benlysta švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Benlysta 200 mg

belimumabum

s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

120 mg KARTONO DĖŽUTĖ – FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
belimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 120 mg belimumabo (paruošus tirpalą, 80 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Citrinų rūgštis monohidratas (E 330), natrio citratas (E 331), sacharozė, polisorbatas 80 (E 433).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ištirpinus ir praskiedus, leisti infuzijos būdu į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/700/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

belimumabas

i. v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

400 mg KARTONO DĖŽUTĖ – FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

belimumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 400 mg belimumabo (paruošus tirpalą, 80 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Citrinų rūgštis monohidratas (E 330), natrio citratas (E 331), sacharozė, polisorbatas 80 (E 433).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ištirpinus ir praskiedus, leisti infuzijos būdu į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/700/002

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

belimumabas

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

belimumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Benlysta ir kam jis vartojamas
 2. Kas žinotina prieš vartojant Benlysta
 3. Kaip vartoti Benlysta
 4. Galimas šalutinis poveikis
 5. Kaip laikyti Benlysta
 6. Pakuotės turinys ir kita informacija
- Žingsnis po žingsnio instrukcijos, kaip vartoti užpildytame švirkštiklyje esantį vaistą.

1. Kas yra Benlysta ir kam jis vartojamas

Po oda suleidžiamas Benlysta yra vaistas, kuriuo gydomi vilklige (sisteminė raudonąja vilklige, SRV) sergantys suaugusieji (18 metų ir vyresni), vaikai nuo 5 metų ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai (sveriantys ne mažiau kaip 15 kg), kurių liga yra aktyvi, nepaisant įprasto gydymo. Be to, Benlysta kartu su kitais vaistais vartojamas gydyti suaugusiųjų (18 metų ir vyresnių), kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige (su vilklige susijęs inkstų uždegimas).

Vilkligė yra liga, kuria sergant organizmo imuninė sistema (tai sistema, kuri padeda apsisaugoti nuo infekcinių ligų) pati atakuoja savo ląsteles ir audinius, sukeldama uždegimą ir organų pažeidimą. Liga gali paveikti beveik kiekvieną organą organizme. Manoma, kad liga susijusi su tam tikros rūšies baltosiomis kraujo ląstelėmis, vadinamomis *B ląstelėmis*.

Benlysta sudėtyje yra **belimumabo** (*monokloninis antikūnas*). Vaistas mažina B ląstelių kiekį kraujyje blokuodamas BLys baltymą, kuris padeda B ląstelėms išlikti ilgiau ir kurio didelis kiekis aptinkamas žmonių, sergančių vilklige, kraujyje.

Benlysta bus vartojamas kartu su įprastu vilkligės gydymu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Benlysta

Benlysta vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** belimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*).
➔ Jeigu Jums gali būti tokia aplinkybė, **pasitarkite su gydytoju**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Benlysta

- jeigu ilgai arba šiuo metu sergate **infekcine liga**, arba dažnai užsikrečiate infekcinėmis ligomis. Ar galima vartoti Benlysta, nuspręs gydytojas;
- jeigu planuojate **skiepytis** arba buvote paskiepyti (per praėjusias 30 parų). Kai kuriomis vakcinomis neturėtų būti skiepijamasi prieš ar gydymo Benlysta metu;
- jeigu vilkligė **pažeidžia nervų sistemą**;
- jeigu esate **ŽIV pozityvus** arba yra **sumažėjusios imunoglobulino koncentracijos**;
- jeigu sergate ar sirgote **hepatitu B arba C**;
- jeigu buvo **persodintas organas, kaulų čiulpai ar kamieninės ląstelės**;
- jeigu Jums buvo diagnozuotas **vėžys**;
- jeigu Jums kada nors po Benlysta pavartojimo pasireiškė **sunkus odos bėrimas** arba **odos lupimasis**, atsirado **pūslių** ir (arba) **burnos opų**.

➔ Jeigu Jums gali būti tokių aplinkybių, **pasakykite gydytojui**.

Depresija ir savižudybė

Gauta pranešimų apie gydymo Benlysta metu pasireiškusius depresiją, mintis apie savižudybę ir bandymą žudyti, įskaitant savižudybę. Jeigu anksčiau esate tai patyrę, pasakykite savo gydytojui. Jeigu kuriuo nors metu atsiranda naujų simptomų arba buvę simptomai pasunkėja:

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę.**

Jei jaučiatės prislėgti arba mąstote apie savęs žalojimą ar savižudybę, Jums gali būti naudinga apie tai pasakyti giminaičiui ar artimam draugui ir paprašyti jų perskaityti šį pakuotės lapelį. Galite paprašyti jų, kad pasakytų Jums, jeigu Jūsų nuotaikos ar elgesio pokyčiai keltų jiems nerimą.

Sunkios odos reakcijos

Buvo pranešta apie Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę, susijusius su gydymu Benlysta.

➔ **Pastebėję kurį nors 4 skyriuje aprašytų simptomų, nedelsdami nutraukite Benlysta vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos.**

Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų

Imuninę sistemą veikiančius vaistus vartojantiems žmonėms yra didesnė infekcinių ligų, įskaitant retos, bet sunkios galvos smegenų infekcinės ligos, vadinamos *progresuojančia daugiažidininė leukoencefalopatija* (PDL), rizika.

➔ **Perskaitykite šio pakuotės lapelio 4 skyriaus skyrelyje „Padidėjusi galvos smegenų infekcinės ligos rizika“ esančią informaciją.**

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, Jūs ir Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas turite užsirašyti Benlysta serijos numerį. Šią informaciją pasižymėti rekomenduojama tam atvejui, jeigu ateityje apie tai būtumėte paklausti.

Vaikai ir paaugliai

Benlysta užpildytame švirktyje injekcijos po oda nėra skiriamos gydyti SRV sergantiems jaunesniems kaip 5 metų arba mažiau kaip 15 kg sveriantiems vaikams.

Benlysta užpildytame švirktyje injekcijos po oda nėra skiriamas gydyti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kuriems yra diagnozuotas nefritas sergant vilklige.

Kiti vaistai ir Benlysta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu gydotės vaistais, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, įskaitant visus vaistus, kurie veikia B ląsteles (gydomas vėžys arba uždegiminės ligos).

Šiuos vaistus vartojant kartu su Benlysta, gali nusilpti Jūsų imuninė sistema, o dėl to gali padidėti sunkių infekcinių ligų rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Galinių pastoti moterų kontracepcija

- **Naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą** gydymo Benlysta metu ir bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės suleidimo.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, Benlysta vartoti dažniausiai nerekomenduojama.

- **Jeigu esate nėščia**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai **pasakykite gydytojui**. Ar galima vartoti Benlysta, nuspręs gydytojas.
- **Jeigu pastojote** gydymo Benlysta metu, pasakykite gydytojui.

Žindymas

Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui. Benlysta gali išsiskirti į motinos pieną. Su gydytoju aptarsite, ar reikia nutraukti gydymą Benlysta žindymo metu, ar nutraukti žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Benlysta gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali mažinti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Benlysta sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 0,1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs arba Jūsų vaikas esate alergiški bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Benlysta sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Benlysta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Benlysta reikia suleisti po oda pagal gydytojo nurodytą grafiką.

Kiek vaisto reikia suleisti

Sisteminė raudonoji vilkligė

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra 200 mg (visas vieno švirkštiklio turinys) vieną kartą per savaitę.

Paaugliams ir 5 metų ar vyresniems vaikams

Rekomenduojama dozė paaugliams ir 5 metų ar vyresniems vaikams priklauso nuo kūno masės ir yra nurodyta toliau esančioje lentelėje.

Kūno masė	Rekomenduojama dozė
50 kg ar didesnė	200 mg (visas vieno švirkštiklio turinys) vieną kartą per savaitę
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 50 kg	200 mg (visas vieno švirkštiklio turinys) kas 10 dienų
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	200 mg (visas vieno švirkštiklio turinys) kas 2 savaites

Nefritas sergant vilklige

Tik suaugusiems

Rekomenduojama dozė gali būti skirtinga. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę, kuri gali būti:

- 200 mg dozė (visas vieno švirkštiklio turinys) vieną kartą per savaitę

arba

- 400 mg dozė (visas dviejų švirkštiklių turinys per vieną dieną) vieną kartą per savaitę 4 savaites. Po to rekomenduojama dozė yra 200 mg (visas vieno švirkštiklio turinys) vieną kartą per savaitę.

Jeigu norite pakeisti dozės suleidimo dieną

Suleiskite vaisto dozę pageidaujamą dieną (net jeigu po paskutiniosios suleistos vaisto dozės praėjo mažiau laiko nei įprastai). Toliau laikykitės naujo vaisto suleidimo tvarkaraščio nuo šios dienos.

Benlysta suleidimas

Gydytojas arba slaugytojas parodys Jums arba Jus prižiūrinčiam žmogui, kaip suleisti Benlysta. Pirmąjį užpildytame švirkštiklyje esančio Benlysta suleidimą prižiūrės Jūsų gydytojas arba slaugytojas. Kai išmoksite naudoti užpildytą švirkštiklį, gydytojas arba slaugytojas gali nuspręsti, kad galite susileisti injekciją pats arba tai padaryti turės Jus prižiūrintis žmogus. Jūsų gydytojas arba slaugytojas papasakos Jums apie požymius ir simptomus, į kuriuos turėsite atkreipti dėmesį vartodami Benlysta, nes gali pasireikšti sunkios alerginės reakcijos (žr. 4 skyriuje esantį skyrelį „*Alerginės reakcijos*“).

Jaunesniems kaip 10 metų vaikams Benlysta užpildytu švirkštikliu turi suleisti gydytojas, slaugytojas arba apmokytas globėjas.

Leiskite Benlysta po oda pilvo arba šlaunies srityse.

Po oda leidžiamo Benlysta negalima suleisti į veną.

Instrukcijos, kaip naudoti užpildytą švirkštiklį, pateiktos šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Benlysta dozę

Jeigu tai įvyko, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, kurie stebės, ar Jums neatsiranda šalutinio poveikio požymių ir simptomų, o prireikus, šiuos simptomus gydys. Jeigu įmanoma, parodykite jiems vaisto pakuotę arba šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Benlysta

Suleiskite praleistąją dozę iš karto, kai tik prisiminsite. Toliau laikykitės įprasto vaisto suleidimo kas savaitę tvarkaraščio arba pradėkite naują vaisto suleidimo kas savaitę tvarkaraštį, skaičiuojant nuo dienos, kurią buvo suleista praleistoji dozė.

Jeigu nepastebėjote, kad nesusileidote vaisto dozės iki kitos dozės suleidimo laiko, suleiskite tik kitą dozę pagal planą.

Nustojus vartoti Benlysta

Ar reikia nutraukti gydymą Benlysta, nuspręs gydytojas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų sunkios odos reakcijos simptomų, **nutraukite Benlysta vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:**

- rausvos spalvos dėmės ant liemens, dėmės yra panašios į taikinių arba apskritos, dažnai su centre esančiomis pūslelėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems sunkiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė). Apie tokį šalutinį poveikį buvo pranešta nežinomu dažnumu (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Alerginės reakcijos — nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Benlysta gali sukelti reakciją į injekciją arba alerginę (*padidėjusio jautrumo*) reakciją.

Tai yra dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Kartais tokios reakcijos gali būti sunkios (nedažnas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) ir gali kelti pavojų gyvybei. Tokių sunkių reakcijų tikimybė yra didesnė pirmosios ar antrosios Benlysta dozės injekcijos dieną, bet reakcija gali būti uždelsta ir pasireikšti po kelių dienų.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, arba vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių, jeigu pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų alergijos ar reakcijos į injekciją simptomų:

- veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas;
- švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas arba dusulys;
- išbėrimas;
- niežintys iškilūs mazgeliai arba dilgėlinė.

Retais atvejais gali pasireikšti ir lengvesnės uždelstos reakcijos į Benlysta, kurios dažniausiai pasireiškia praėjus 5-10 parų po injekcijos. Jų simptomai gali būti: išbėrimas, negalavimas, nuovargis, raumenų skausmai, galvos skausmas arba veido patinimas.

Jeigu pasireiškia tokie simptomai, ypač jeigu vienu metu pasireiškia du ar daugiau simptomų:

➔ **pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.**

Infekcinės ligos

Vartojant Benlysta, gali padidėti rizika susirgti infekcine liga, įskaitant šlapimo takų ir kvėpavimo takų infekcines ligas. Tai yra labai dažni šalutiniai poveikiai ir gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų. Kai kurios infekcinės ligos gali būti sunkios ir nedažniais atvejais lemti mirtį.

Jeigu Jums atsirado kuris nors iš toliau išvardytų infekcinės ligos simptomų:

- karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis;
 - kosulys, kvėpavimo sutrikimas;
 - viduriavimas, vėmimas;
 - deginimo pojūtis šlapinantis, dažnas šlapinimasis;
 - Jūsų odos šiltumas, paraudimas ir skausmingumas arba opos.
- ➔ **nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.**

Depresija ir savižudybė

Gauta pranešimų apie gydymo Benlysta metu pasireiškusius depresiją, mintis apie savižudybę ir bandymą žudyti. Depresija gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų, o mintys apie savižudybę ir bandymas žudyti – rečiau kaip 1 iš 100 asmenų. Jeigu jaučiatės prislėgti, kyla minčių apie savęs žalojimą ar kitų kankinančių minčių arba pasireiškia depresija ir pastebite, kad savijauta blogėja arba atsiranda naujų simptomų:

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę.**

Padidėjusi galvos smegenų infekcinės ligos rizika

Vaistai, kurie silpnina imuninę sistemą (pvz., Benlysta), gali didinti riziką susirgti reta, bet sunkia ir gyvybei pavojinga galvos smegenų infekcine liga, kuri vadinama *progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija* (PDL).

PDL **simptomai** gali būti:

- atminties susilpnėjimas;
 - mąstymo sutrikimas;
 - sunku kalbėti ar vaikščioti;
 - apakimas.
- ➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu atsirado kuris nors iš šių simptomų ar kilo panašių problemų, kurios tęsiasi keletą dienų.

Jeigu tokių simptomų buvo prieš pradedant gydymą Benlysta:

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, atsiradus bet kokiems šių simptomų pokyčiams.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų

- bakterijų sukeltos infekcinės ligos (žr. *aukščiau esantį skyrelį „Infekcinės ligos“*).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų

- kūno temperatūros padidėjimas arba karščiavimas;
- reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui: išbėrimas, paraudimas, niežulys ar patinimas odos vietoje, į kurią buvo suleistas Benlysta;
- niežintis iškilusis išbėrimas (dilgėlinė), odos išbėrimas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (galima pastebėti atlikus kraujo tyrimą);
- nosies, gerklės ar skrandžio infekcinė liga;
- rankų ar kojų skausmas;
- migrena;
- pykinimas, viduriavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Benlysta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną Benlysta užpildytą švirkštiklį kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) galima laikyti ne ilgiau kaip 12 valandų tol, kol švirkštiklis yra apsaugotas nuo šviesos. Išėmus iš šaldytuvo, švirkštiklyje esantį vaistą **reikia suvartoti per 12 valandų arba išmesti**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Benlysta sudėtis

Veiklioji medžiaga yra belimumabas.

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg belimumabo.

Pagalbinės medžiagos yra: arginino hidrochloridas, histidinas, histidino monohidrochloridas, polisorbatai 80 (E 433), natrio chloridas, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie sudėtyje esančius polisorbatai 80 ir natrii žr. 2 skyriuje.

Benlysta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Benlysta yra 1 ml skaidraus ar šiek tiek gelsvo tirpalo vienkartiname užpildytame švirkštiklyje.

Tiekiamos 1 arba 4 užpildytų švirkštiklių pakuotės ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 12 užpildytų švirkštiklių (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 4 užpildytus švirkštiklius).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Žingsnis po žingsnio instrukcijos, kaip naudoti užpildytą švirkštiklį

Vieną kartą per savaitę: suaugusiems, vaikams nuo 5 metų amžiaus, bet ne vyresniems kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems 50 kg ar daugiau.

Kas 10 dienų: vaikams nuo 5 metų amžiaus, bet ne vyresniems kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems nuo 30 kg iki ne daugiau kaip 50 kg.

Kas 2 savaites: vaikams nuo 5 metų amžiaus, bet ne vyresniems kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems nuo 15 kg iki ne daugiau kaip 30 kg.

Pirmiausia perskaitykite šiuos skyrius

Vykdykite šias instrukcijas, kaip teisingai žingsnis po žingsnio naudoti užpildytą švirkštiklį. Šių instrukcijų nesilaikymas gali paveikti tinkamą užpildyto švirkštiklio funkcionavimą. Be to, Jūs turite būti apmokyti, kaip naudotis užpildytu švirkštikliu.

Benlysta skirtas suleisti **tik po oda**.

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, Jūs ir Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas turite užsirašyti Benlysta serijos numerį. Šią informaciją pasižymėti rekomenduojama tam atvejui, jeigu ateityje apie tai būtumėte paklausti.

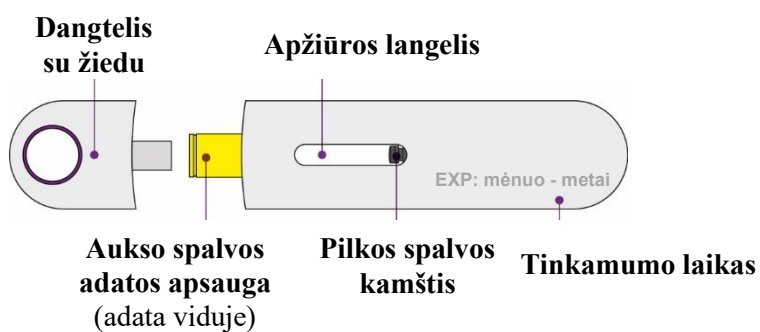
Laikymas

- Laikyti šaldytuve, išimti likus 30 minučių iki vartojimo.
- Laikyti kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Saugoti nuo karščio ir saulės spindulių.
- **Negalima** užšaldyti. Švirkštiklio, kuris buvo užšalęs, naudoti **negalima**, net jeigu jis yra atšildytas.
- Švirkštiklio, kuris buvo paliktas kambario temperatūroje ilgiau kaip 12 valandų, naudoti **negalima** ir **negalima** vėl jo padėti į šaldytuvą.

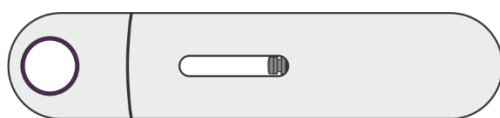
Išpėjimai

- Užpildytą švirkštiklį galima naudoti tik vieną kartą, o panaudojus, jį reikia išmesti.
- **Negalima** duoti savo Benlysta užpildyto švirkštiklio kitam asmeniui.
- **Negalima** kratyti.
- **Negalima** naudoti, jeigu nukrito ant kieto paviršiaus.
- **Negalima** nuimti dangtelio su žiedu tol, kol nebus laikas suleisti injekciją.

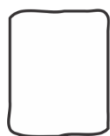
Benlysta užpildyto švirkštiklio dalys



Injekcijai būtinos priemonės



Benlysta užpildytas švirkštiklis



Alkoholiu suvilgytas tamponėlis
(*nėra pakuotėje*)



Marlės tamponas arba medvilnės gumulėlis (*nėra pakuotėje*)

1. Paimkite ir patikrinkite priemones

Paimkite priemones

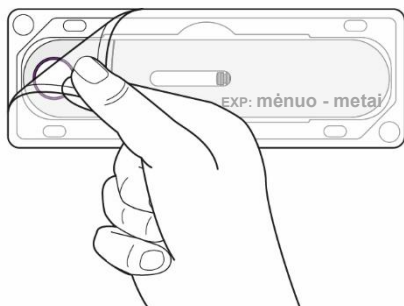
- Paimkite vieną sandariai uždarytą dėklą su užpildytu švirkštikliu iš šaldytuvo.
- Visus likusius užpildytus švirkštiklius įdėkite atgal į šaldytuvą.
- Pasirinkite patogų, gerai apšviestą, švarų paviršių ir ant jo padėkite šias priemones, kad būtų pasiekiamos:
 - Benlysta užpildytas švirkštiklis;
 - alkoholiu suvilgytas tamponėlis (*nėra pakuotėje*);
 - marlės tamponas arba medvilnės gumulėlis (*nėra pakuotėje*);
 - talpyklė su sandariai uždromu dangčiu švirkštiklio išmetimui (*nėra pakuotėje*).

- **Negalima** leisti injekcijos, jeigu turite ne visas išvardytas priemones.

Išimkite užpildytą švirkštiklį

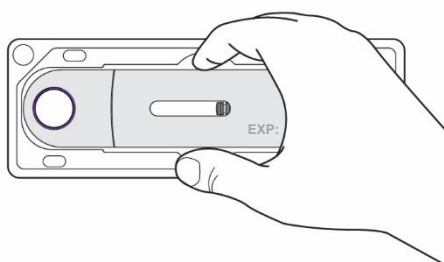
- Nulupkite plėvelę nuo dėklo kampo. (1 pav.)

1 pav.



- Suimkite užpildytą švirkštiklį per vidurį (šalia apžiūros langelio) ir atsargiai išimkite iš dėklo. (2 pav.).

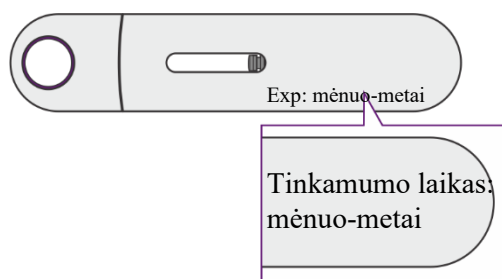
2 pav.



Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite ant užpildyto švirkštiklio užrašytą tinkamumo laiką. (3 pav.)

3 pav.



Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs, švirkštiklio naudoti **negalima**.

2. Paruoškite ir apžiūrėkite užpildytą švirkštiklį

Palaikykite, kol sušils iki kambario temperatūros

- Palaikykite švirkštiklį kambario temperatūroje 30 minučių. (4 pav.) Šalto Benlysta suleidimas gali trukti ilgiau ir gali būti juntamas diskomfortas.

4 pav.

Palaukite 30 minučių

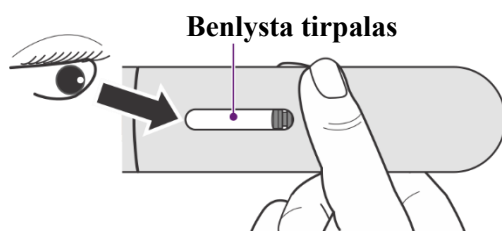


- **Negalima** švirkštiklio šildyti jokiais kitais būdais, pavyzdžiui: negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.
- **Negalima** nuimti dangtelio su žiedu atliekant šį veiksmą.

Apžiūrėkite Benlysta tirpalą

- Pažiūrėkite į apžiūros langelį, kad įsitikintumėte, ar Benlysta tirpalas yra nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvos spalvos. (5 pav.)
 - Normalu, jeigu tirpale matosi vienas ar daugiau oro burbuliukų.

5 pav.



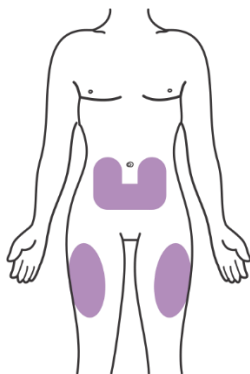
- **Tirpalo leisti negalima**, jeigu jis atrodo drumstas, yra pakitusi jo spalva arba tirpale matosi dalelės.

3. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą

Pasirinkite injekcijos vietą

- Pasirinkite injekcijos vietą (pilvas arba šlaunis) kaip pavaizduota 6 pav..

6 pav.

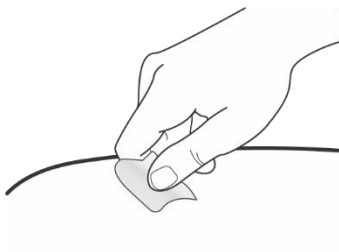


- Jeigu norint suleisti visą dozę reikia 2 injekcijų, leidžiant į tą pačią sritį, injekcijas reikia suleisti ne arčiau kaip per 5 cm (2 colių) atstumą.
- **Negalima** leisti kiekvieną kartą į tą pačią vietą. Taip elgtis reikia dėl to, kad išvengtumėte odos suketėjimo.
- **Negalima** leisti į sritis, kuriose yra padidėjęs odos jautrumas, yra nubrozdinimų, paraudimų ar suketėjimų.
- **Negalima** leisti arčiau kaip per 5 cm (2 colius) nuo bambos.

Nuvalykite injekcijos vietą

- Nusiplaukite rankas.
- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu (7 pav.). Leiskite odai nudžiūti ore.

7 pav.



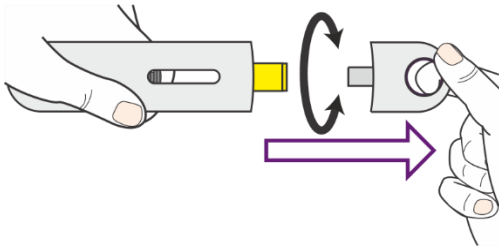
- **Nelieskite** šios srities prieš suleidžiant injekciją.

4. Pasiruoškite injekcijai

Nuimkite dangtelį su žiedu.

- **Negalima** nuimti dangtelio tol, kol nebūsime pasiruošę suleisti injekciją.
- Nuimkite dangtelį su žiedu jį traukdami arba nusukdami. Dangtelį su žiedu galima sukti ir pagal laikrodžio rodyklę, ir prieš laikrodžio rodyklę (8 pav.).

8 pav.

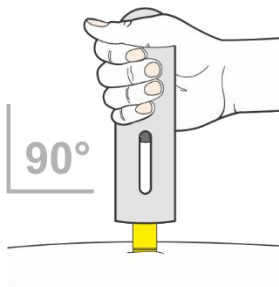


- **Negalima** vėl uždėti dangtelio su žiedu ant švirkštiklio.

Švirkštiklio padėtis

- Patogiai paimkite švirkštiklį taip, kad matytumėte apžiūros langelį. Tai yra svarbu, kad galėtumėte įsitikinti, ar buvo suleista visa dozė. (9 pav.)

9 pav.



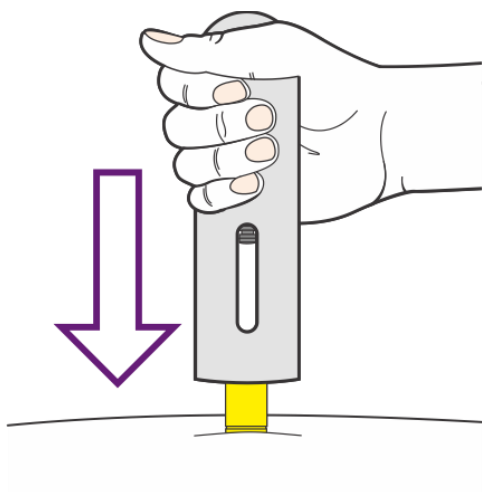
- Jeigu reikia, pastangrinkite injekcijos vietą patraukdami arba suimdami odą į raukšlę.
- Švirkštiklį nukreipkite statmenai injekcijos vietai (90° kampu). Įsitinkite, ar auksinė adatos apsauga tolygiai prispaudė odą.

5. Suleiskite Benlysta ir apžiūrėkite

Pradėkite injekciją

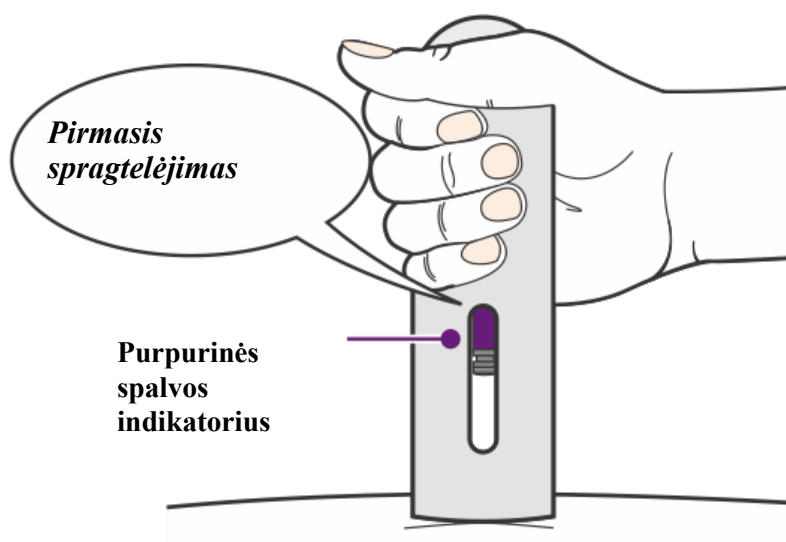
- Visą laiką tvirtai spauskite švirkštiklį į injekcijos vietą jo nepajudindami iš vietos. (10 pav.)
 - Taip įdursite adatą ir pradėsite injekciją.

10 pav.



- Pradėję injekciją, galite išgirsti pirmąjį spragtelėjimą. Matysite, kaip purpurinės spalvos indikatorius pradeda judėti apžiūros langelyje. (11 pav.)

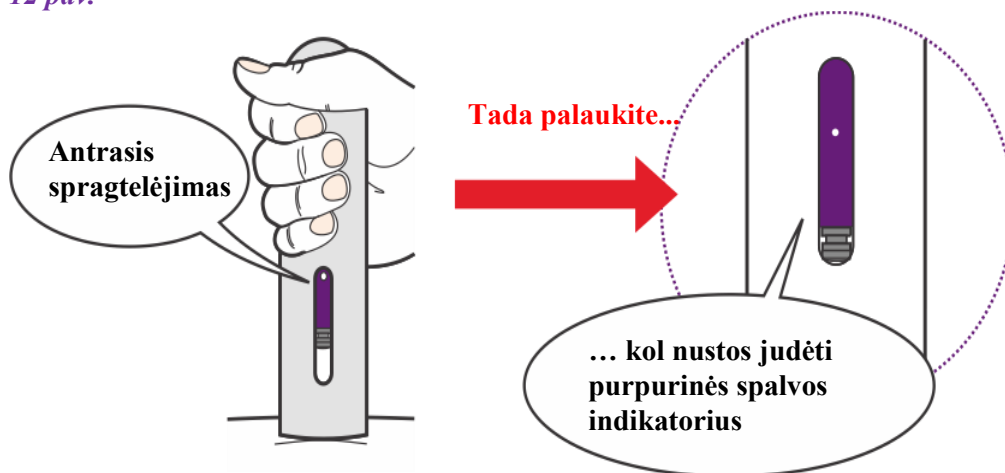
11 pav.



Užbaikite injekciją

- Toliau laikykite prispaustą švirkštiklį, kol purpurinės spalvos indikatorius nustos judėti.
- Galite išgirsti antrąjį spragtelėjimą likus kelioms sekundėms prieš nustojant judėti purpurinės spalvos indikatoriumi. (12 pav.)

12 pav.



- Injekcija gali užtrukti iki 15 sekundžių, kol bus suleista.
- Baigę injekciją, atitraukite švirkštiklį nuo injekcijos vietos.

Apžiūrėkite injekcijos vietą

Injekcijos vietoje gali pasirodyti šiek tiek kraujo.

- Jeigu reikia, injekcijos vietą prispauskite medvilnės gumulėliu arba marlės tamponu.
- Injekcijos vietos **negalima** trinti.

6. Panaudotą švirkštiklį išmeskite

Panaudotą švirkštiklį išmeskite

- Negalima vėl uždėti dangtelio su žiedu ant švirkštiklio.
- Panaudotą švirkštiklį ir dangtelį su žiedu išmeskite į talpyklę su sandariai uždaromu dangčiu.
- Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku dėl instrukcijų, kaip tinkamai išmesti panaudotą švirkštiklį arba talpyklę su panaudotais švirkštikliais.
- **Negalima** perdirbti arba išmesti panaudotą švirkštiklį ar talpyklę su panaudotais švirkštikliais su būtinėmis atliekomis.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Benlysta 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

belimumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Benlysta ir kam jis vartojamas
 2. Kas žinotina prieš vartojant Benlysta
 3. Kaip vartoti Benlysta
 4. Galimas šalutinis poveikis
 5. Kaip laikyti Benlysta
 6. Pakuotės turinys ir kita informacija
- Žingsnis po žingsnio instrukcijos, kaip vartoti užpildytame švirkšte esantį vaistą.

1. Kas yra Benlysta ir kam jis vartojamas

Po oda suleidžiamas Benlysta yra vaistas, kuriuo gydomi vilklige (sisteminė raudonąja vilklige, SRV) sergantys suaugusieji (18 metų ir vyresni), kurių liga yra aktyvi nepaisant įprasto gydymo. Be to, Benlysta kartu su kitais vaistais vartojamas gydyti suaugusiuosius (18 metų ir vyresnius), kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige (su vilklige susijęs inkstų uždegimas).

Vilkligė yra liga, kuria sergant, organizmo imuninė sistema (tai sistema, kuri padeda apsaugoti nuo infekcinių ligų) pati atakuoja savo ląsteles ir audinius, sukeldama uždegimą ir organų pažeidimą. Liga gali paveikti beveik kiekvieną organą organizme. Manoma, kad liga susijusi su tam tikros rūšies baltosiomis kraujo ląstelėmis, vadinamomis *B ląstelėmis*.

Benlysta sudėtyje yra **belimumabo** (*monokloninis antikūnas*). Vaistas mažina B ląstelių kiekį kraujyje blokuodamas BLys baltymą, kuris padeda B ląstelėms išlikti ilgiau ir kurio didelis kiekis aptinkamas žmonių, sergančių vilklige, kraujyje.

Benlysta bus vartojamas kartu su įprastu vilkligės gydymu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Benlysta

Benlysta vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** belimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*).

➔ Jeigu Jums gali būti tokia aplinkybė, **pasitarkite su gydytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Benlysta

- jeigu ilgai arba šiuo metu sergate **infekcine liga**, arba dažnai užsikrečiate infekcinėmis ligomis. Ar galima vartoti Benlysta, nuspręs gydytojas;
- jeigu planuojate **skiepytis** arba buvote paskiepyti (per praėjusias 30 parų). Kai kuriomis vakcinomis neturėtų būti skiepijamas prieš ar gydymo Benlysta metu;
- jeigu vilkligė **pažeidžia nervų sistemą**;
- jeigu esate **ŽIV pozityvus** arba yra **sumažėjusios imunoglobulino koncentracijos**;
- jeigu sergate ar sirgote **hepatitu B arba C**;
- jeigu buvo **persodintas organas, kaulų čiulpai ar kamieninės ląstelės**;
- jeigu Jums buvo diagnozuotas **vėžys**;
- jeigu Jums kada nors po Benlysta pavartojimo pasireiškė **sunkus odos bėrimas** arba **odos lupimasis**, atsirado **pūslių** ir (arba) **burnos opų**.

➔ Jeigu Jums gali būti tokių aplinkybių, **pasakykite gydytojui**.

Depresija ir savižudybė

Gauta pranešimų apie gydymo Benlysta metu pasireiškusius depresiją, mintis apie savižudybę ir bandymą žudyti, įskaitant savižudybę. Jeigu anksčiau esate tai patyrę, pasakykite savo gydytojui. Jeigu kuriuo nors metu atsiranda naujų simptomų arba buvę simptomai pasunkėja:

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę.**

Jei jaučiatės prislėgti arba mąstote apie savęs žalojimą ar savižudybę, Jums gali būti naudinga apie tai pasakyti giminaičiui ar artimam draugui ir paprašyti jų perskaityti šį pakuotės lapelį. Galite paprašyti jų, kad pasakytų Jums, jeigu Jūsų nuotaikos ar elgesio pokyčiai keltų jiems nerimą.

Sunkios odos reakcijos

Buvo pranešta apie Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę, susijusius su gydymu Benlysta.

➔ **Pastebėję kurį nors 4 skyriuje aprašytų simptomų, nedelsdami nutraukite Benlysta vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos.**

Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų

Imuninę sistemą veikiančius vaistus vartojantiems žmonėms yra didesnė infekcinių ligų, įskaitant retas, bet sunkios galvos smegenų infekcinės ligos, vadinamos *progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija* (PDL), rizika.

➔ **Perskaitykite šio pakuotės lapelio 4 skyriaus skyrelyje „Padidėjusi galvos smegenų infekcinės ligos rizika“ esančią informaciją.**

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, Jūs ir Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas turite užsirašyti Benlysta serijos numerį. Šią informaciją pasižymėti rekomenduojama tam atvejui, jeigu ateityje apie tai būtumėte paklausti.

Vaikai ir paaugliai

Benlysta užpildytame švirkšte injekcijos po oda nėra skiriamos gydyti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Benlysta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu gydotės vaistais, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, įskaitant visus vaistus, kurie veikia B ląsteles (gydomas vėžys arba uždegiminės ligos).

Šiuos vaistus vartojant kartu su Benlysta, gali nusilpti Jūsų imuninė sistema, o dėl to gali padidėti sunkių infekcinių ligų rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Galinčių pastoti moterų kontracepcija

- **Naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą** gydymo Benlysta metu ir bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės suleidimo.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, paprastai Benlysta vartoti nerekomenduojama.

- **Jeigu esate nėščia**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai **pasakykite gydytojui**. Ar galima vartoti Benlysta, nuspręs gydytojas.
- **Jeigu pastojote** gydymo Benlysta metu, pasakykite gydytojui.

Žindymas

Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui. Benlysta gali išsiskirti į motinos pieną. Su gydytoju aptarsite, ar reikia nuraukti gydymą Benlysta žindymo metu, ar nutraukti žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Benlysta gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali mažinti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Benlysta sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 0,1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs arba Jūsų vaikas esate alergiški bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Benlysta sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Benlysta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Benlysta reikia suleisti po oda tą pačią kiekvienos savaitės dieną.

Kiek vaisto reikia suleisti

Suaugusieji (18 metų ir vyresni)

Sisteminė raudonoji vilkligė

Rekomenduojama dozė yra 200 mg (visas vieno švirkšto turinys) vieną kartą per savaitę.

Nefritas sergant vilklige

Rekomenduojama dozė gali būti skirtinga. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę, kuri gali būti:

- 200 mg dozė (visas vieno švirkšto turinys) vieną kartą per savaitę

arba

- 400 mg dozė (visas dviejų švirkštų turinys per vieną dieną) vieną kartą per savaitę 4 savaites. Po to, rekomenduojama dozė yra 200 mg (visas vieno švirkšto turinys) vieną kartą per savaitę.

Norint pakeisti dozės suleidimo dieną

Suleiskite vaisto dozę pageidaujamą dieną (net jeigu praėjo mažiau kaip savaitė po paskutiniosios suleistos vaisto dozės). Toliau laikykitės naujo vaisto suleidimo kas savaitę tvarkaraščio nuo šios dienos.

Benlysta suleidimas

Gydytojas arba slaugytojas parodys Jums arba Jus prižiūrinčiam žmogui, kaip suleisti Benlysta. Pirmąjį užpildytame švirkšte esančio Benlysta suleidimą prižiūrės Jūsų gydytojas arba slaugytojas. Kai išmoksite naudoti užpildytą švirkštą, gydytojas arba slaugytojas gali nuspręsti, kad galite susileisti injekciją pats arba tai padaryti turės Jus prižiūrintis žmogus. Jūsų gydytojas arba slaugytojas papasakos Jums apie požymius ir simptomus, į kuriuos turėsite atkreipti dėmesį vartodami Benlysta, nes gali pasireikšti pavojingos alerginės reakcijos (žr. 4 skyriuje esantį skyrelį „*Alerginės reakcijos*“).

Leiskite Benlysta po oda pilvo arba šlaunies srityse.

Po oda leidžiamo Benlysta negalima suleisti į veną.

Instrukcijos, kaip naudoti užpildytą švirkštą, pateiktos šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Benlysta dozę

Jeigu tai įvyko, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, kurie stebės, ar Jums neatsiranda šalutinio poveikio požymių ir simptomų, o prireikus, šiuos simptomus gydys. Jeigu įmanoma, parodykite jiems vaisto pakuotę arba šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Benlysta

Suleiskite praleistąją dozę iš karto, kai tik prisiminsite. Toliau laikykitės įprasto vaisto suleidimo kas savaitę tvarkaraščio arba pradėkite naują vaisto suleidimo kas savaitę tvarkaraštį, skaičiuojant nuo dienos, kurią buvo suleista praleistoji dozė.

Jeigu nepastebėjote, kad nesusileidote vaisto dozės iki kitos dozės suleidimo laiko, suleiskite tik kitą dozę pagal planą.

Nustojus vartoti Benlysta

Ar reikia nutraukti gydymą Benlysta, nuspręs gydytojas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų sunkios odos reakcijos simptomų, **nutraukite Benlysta vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**:

- rausvos spalvos dėmės ant liemens, dėmės yra panašios į taikinį arba apskritos, dažnai su centre esančiomis pūslėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems sunkiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė). Apie tokį šalutinį poveikį buvo pranešta nežinomu dažnumu (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Alerginės reakcijos — nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Benlysta gali sukelti reakciją į injekciją arba alerginę (*padidėjusio jautrumo*) reakciją.

Tai yra dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Kartais tokios reakcijos gali būti sunkios (nedažnas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) ir gali kelti pavojų gyvybei. Tokių sunkių reakcijų tikimybė yra didesnė pirmosios ar antrosios Benlysta dozės injekcijos dieną, bet reakcija gali būti uždelsta ir pasireikšti po kelių dienų.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, arba vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių, jeigu pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų alergijos ar reakcijos į injekciją simptomų:

- veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas;
- švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas arba dusulys;
- išbėrimas;
- niežtintys iškilūs mazgeliai arba dilgėlinė.

Retais atvejais gali pasireikšti ir lengvesnės uždelstos reakcijos į Benlysta, kurios dažniausiai pasireiškia praėjus 5-10 parų po injekcijos. Jų simptomai gali būti: išbėrimas, negalavimas, nuovargis, raumenų skausmai, galvos skausmas arba veido patinimas.

Jeigu pasireiškia tokie simptomai, ypač jeigu vienu metu pasireiškia du ar daugiau simptomų:
➔ **pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.**

Infekcinės ligos

Vartojant Benlysta, gali padidėti rizika susirgti infekcine liga, įskaitant šlapimo takų ir kvėpavimo takų infekcines ligas. Tai labai dažnai šalutiniai poveikiai ir gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų. Kai kurios infekcinės ligos gali būti sunkios ir nedažnai atvejais lemti mirtį.

Jeigu Jums atsirado kuris nors iš toliau išvardytų infekcinės ligos simptomų:

- karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis;
 - kosulys, kvėpavimo sutrikimas;
 - viduriavimas, vėmimas;
 - deginimo pojūtis šlapinantis, dažnas šlapinimasis;
 - Jūsų odos šiltumas, paraudimas ir skausmingumas arba opos.
- ➔ **nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.**

Depresija ir savižudybė

Gauta pranešimų apie gydymo Benlysta metu pasireiškusius depresiją, mintis apie savižudybę ir bandymą žudyti. Depresija gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų, o mintys apie savižudybę ir bandymas žudyti – rečiau kaip 1 iš 100 asmenų. Jeigu jaučiatės prislėgti, kyla minčių apie savęs žalojimą ar kitų kankinančių minčių arba pasireiškia depresija ir pastebite, kad savijauta blogėja arba atsiranda naujų simptomų:

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę.**

Padidėjusi galvos smegenų infekcinės ligos rizika

Vaistai, kurie silpnina imuninę sistemą (pvz., Benlysta), gali didinti riziką susirgti reta, bet sunkia ir gyvybei pavojinga galvos smegenų infekcine liga, kuri vadinama *progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija* (PDL).

PDL simptomai gali būti:

- atminties susilpnėjimas;
- mąstymo sutrikimas;
- sunku kalbėti ar vaikščioti;
- apakimas.

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu atsirado kuris nors iš šių simptomų ar kilo panašių problemų, kurios tęsiasi keletą dienų.**

Jeigu tokių simptomų buvo prieš pradedant gydymą Benlysta:

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui, atsiradus bet kokiems šių simptomų pokyčiams.**

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- bakterijų sukeltos infekcinės ligos (žr. *aukščiau esantį skyrelį „Infekcinės ligos“*).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų

- kūno temperatūros padidėjimas arba karščiavimas;
- reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui: išbėrimas, paraudimas, niežulys ar patinimas odos vietoje, į kurią buvo suleistas Benlysta;
- niežtintis iškilusis išbėrimas (dilgėlinė), odos išbėrimas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (galima pastebėti atlikus kraujo tyrimą);
- nosies, gerklės ar skrandžio infekcinė liga;
- rankų ar kojų skausmas;
- migrena;
- pykinimas, viduriavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Benlysta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną Benlysta užpildytą švirkštą kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) galima laikyti ne ilgiau kaip 12 valandų tol, kol švirkštas yra apsaugotas nuo šviesos. Išėmus iš šaldytuvo, švirkšte esantį **vaistą reikia suvartoti per 12 valandų arba išmesti.**

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Benlysta sudėtis

Veiklioji medžiaga yra belimumabas.

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 200 mg belimumabo.

Pagalbinės medžiagos yra: arginino hidrochloridas, histidinas, histidino monohidrochloridas, polisorbato 80 (E 433), natrio chloridas, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie polisorbatą 80 ir natrių žr. 2 skyriuje.

Benlysta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Benlysta yra 1 ml skaidraus ar šiek tiek gelsvo tirpalo vienkartiniam užpildytame švirkšte su adatos dangteliu.

Tiekiamos 1 arba 4 užpildytų švirkštų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

Žingsnis po žingsnio instrukcijos, kaip naudoti užpildytą švirkštą

Vieną kartą per savaitę: tik suaugusiesiems

Pirmiausia perskaitykite šiuos skyrius

Vykdykite šias instrukcijas, kaip teisingai žingsnis po žingsnio naudoti užpildytą švirkštą. Šių instrukcijų nesilaikymas gali paveikti tinkamą užpildyto švirkšto funkcionavimą. Be to, Jūs turite būti apmokyti, kaip naudotis užpildytu švirkštu.

Benlysta skirtas suleisti **tik po oda**.

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, Jūs ir Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas turite užsirašyti Benlysta serijos numerį. Šią informaciją pasižymėti rekomenduojama tam atvejui, jeigu ateityje apie tai būtumėte paklausti.

Laikymas

- Laikyti šaldytuve, išimti likus 30 minučių iki vartojimo.
- Laikyti kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Saugoti nuo karščio ir saulės spindulių.
- **Negalima** užšaldyti. Švirkšto, kuris buvo užšalęs, naudoti **negalima**, net jeigu jis yra atšildytas.
- Švirkšto, kuris buvo paliktas kambario temperatūroje ilgiau kaip 12 valandų, naudoti **negalima** ir **negalima** vėl jo padėti atgal į šaldytuvą.

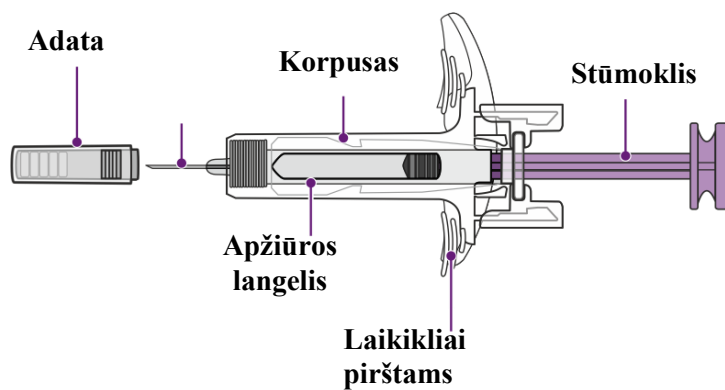
Ispėjimai

- Užpildytą švirkštą galima naudoti tik vieną kartą, o panaudojus, jį reikia išmesti.
- **Negalima** duoti savo Benlysta užpildyto švirkšto kitam asmeniui.
- **Negalima** kratyti.
- **Negalima** naudoti, jeigu nukrito ant kieto paviršiaus.
- **Negalima** nuimti adatos dangtelio tol, kol nebus laikas suleisti injekciją.

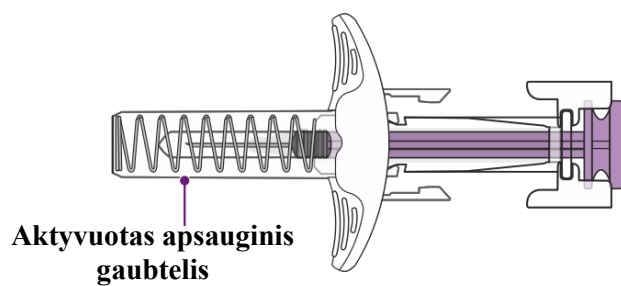
Benlysta užpildyto švirkšto dalys

Prieš suleidimą

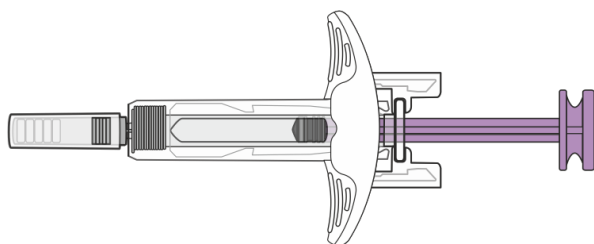
Adatos dangtelis



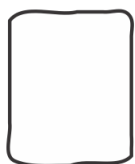
Po suleidimo — adatą uždengia apsauginis gaubtelis



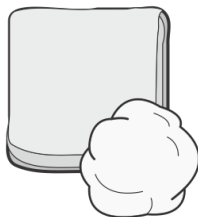
Priemonės, kurių prireiks injekcijai suleisti



Benlysta užpildytas švirkštas



**Alkoholiu suvilgytas
tamponėlis**
(nėra pakuotėje)



**Marlės tamponas arba
vatos gumulėlis**
(nėra pakuotėje)

1. Paimkite ir patikrinkite priemones

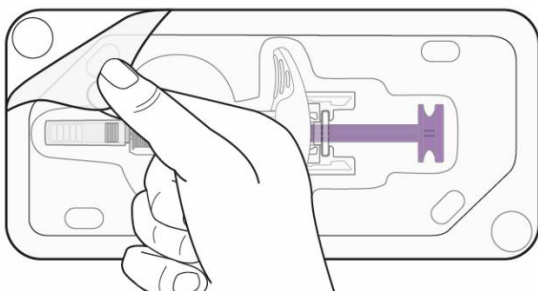
Paimkite priemones

- Paimkite vieną sandariai uždarytą dėklą su užpildytu švirkštu iš šaldytuvo.
- Visus likusius užpildytus švirkštus įdėkite atgal į šaldytuvą.
- Pasirinkite patogų, gerai apšviestą ir švarų paviršių ir ant jo padėkite šias priemones, kad būtų pasiekiamos:
 - Benlysta užpildytas švirkštas;
 - alkoholiu suvilgytas tamponėlis (*nėra pakuotėje*);
 - marlės tamponas arba medvilnės gumulėlis (*nėra pakuotėje*);
 - talpyklė su sandariai uždaromu dangčiu švirkšto išmetimui (*nėra pakuotėje*).
- **Negalima** leisti injekcijos, jeigu turite ne visas išvardytas priemones.

Išimkite užpildytą švirkštą

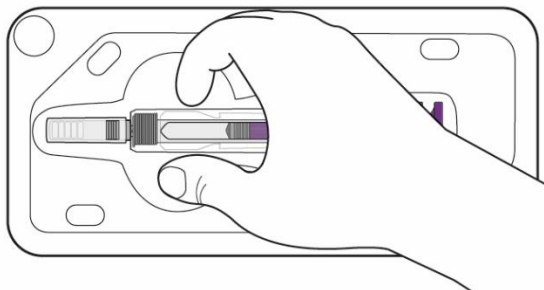
- Nulupkite plėvelę nuo dėklo kampo. (*1 pav.*)

1 pav.



- Suimkite užpildytą švirkštą per vidurį (šalia apžiūros langelio) ir atsargiai išimkite iš dėklo. (*2 pav.*)

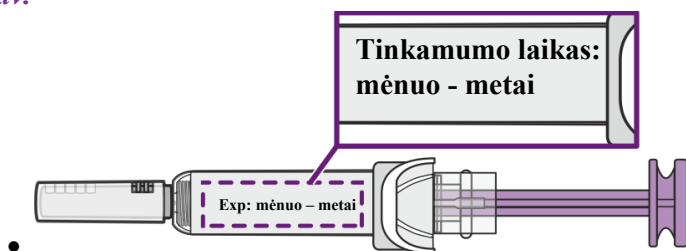
2 pav.



Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite ant užpildyto švirkšto užrašytą tinkamumo laiką. (*3 pav.*)

3 pav.



- Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs, naudoti **negalima**.

2. Paruoškite ir apžiūrėkite užpildytą švirkštą

Palaikykite, kol sušils iki kambario temperatūros

- Palaikykite švirkštą kambario temperatūroje 30 minučių. (4 pav.) Šalto Benlysta suleidimas gali trukti ilgiau ir gali būti juntamas diskomfortas.

4 pav.

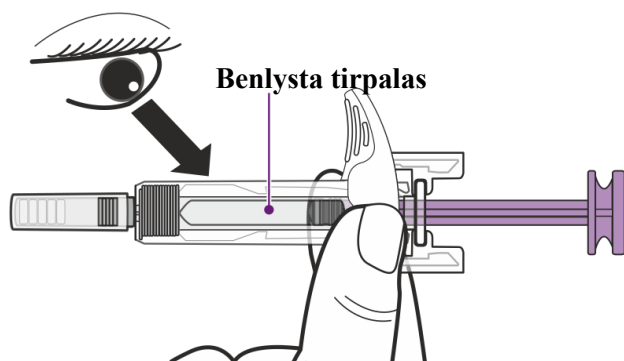


- **Negalima** švirkšto šildyti jokiais kitais būdais, pavyzdžiui: negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.
- **Negalima** nuimti adatos dangtelio atliekant šį veiksmą.

Apžiūrėkite Benlysta tirpalą

- Pažiūrėkite į apžiūros langelį, kad įsitikintumėte, ar Benlysta tirpalas yra nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvos spalvos. (5 pav.)
 - Normalu, jeigu tirpale matosi vienas ar daugiau oro burbuliukų.

5 pav.



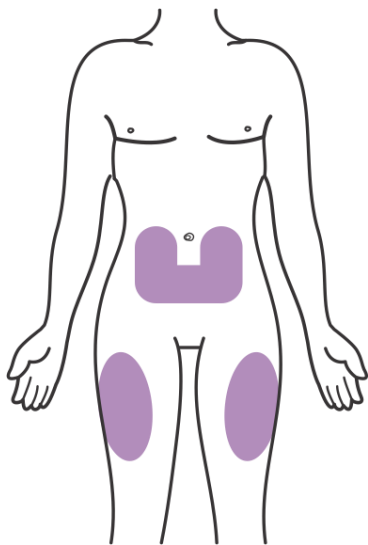
- **Tirpalo leisti negalima**, jeigu jis atrodo drumstas, yra pakitusi jo spalva arba tirpale matosi dalelės.

3. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą

Pasirinkite injekcijos vietą

- Pasirinkite injekcijos vietą (pilvas arba šlaunis) kaip pavaizduota *6 pav.*

6 pav.

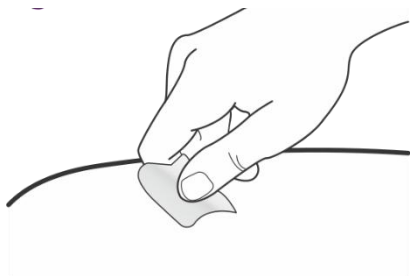


- Jeigu norint suleisti visą dozę reikia 2 injekcijų, leidžiant į tą pačią sritį, injekcijas reikia suleisti ne arčiau kaip per 5 cm (2 colių) atstumą.
- **Negalima** leisti kiekvieną kartą į tą pačią vietą. Taip elgtis reikia dėl to, kad išvengtumėte odos suketėjimo.
- **Negalima** leisti į sritis, kuriose yra padidėjęs odos jautrumas, yra nubrozdinimų, paraudimų ar suketėjimų.
- **Negalima** leisti arčiau kaip per 5 cm (2 colius) nuo bambos.

Nuvalykite injekcijos vietą

- Nusiplaukite rankas.
- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu (*7 pav.*). Leiskite odai nudžiūti ore.

7 pav.



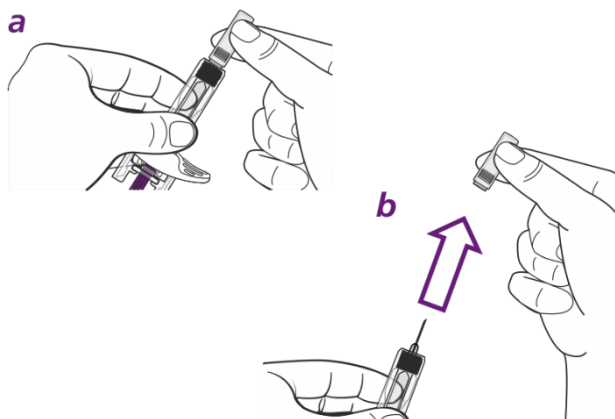
- **Nelieskite** šios srities prieš suleidžiant injekciją.

4. Pasiruoškite injekcijai

Nuimkite adatos dangtelį

- **Negalima** nuimti adatos dangtelio tol, kol nebūsime pasiruošę suleisti injekciją.
- Paimkite užpildytą švirkštą už korpuso nuo savęs nukreipta adata. (*8a pav.*)
- Tiesiai nutraukdami, nuimkite adatos dangtelį. (*8b pav.*)

8 pav.



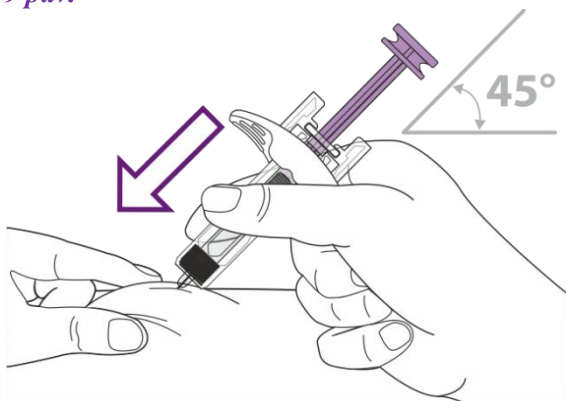
- Galite matyti lašą skysčio ant adatos galiuko. Tai yra normalu.
- **Negalima** adata liesti jokių paviršių.
- **Negalima** išstumti iš švirkšto jokių oro burbuliukų.
- **Negalima** dangtelio uždėti atgal ant adatos.

5. Suleiskite Benlysta ir apžiūrėkite

Įdurkite adatą

- Paimkite švirkštą viena ranka.
 - Laisva ranka švelniai suimkite odą aplink injekcijos vietą. (*9 pav.*)
- Smeigiamuoju judesiu įdurkite visą adatą į suimtą odos vietą nedideliu kampu (45°).

9 pav.

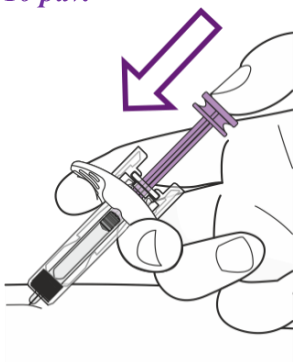


- Pilnai įdūrę adatą, atleiskite odą.

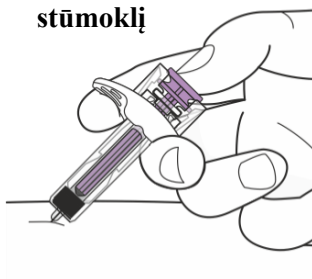
Užbaikite injekciją

- Visą laiką spausdami stūmoklį, suleiskite visą tirpalą. (10 pav.)

10 pav.

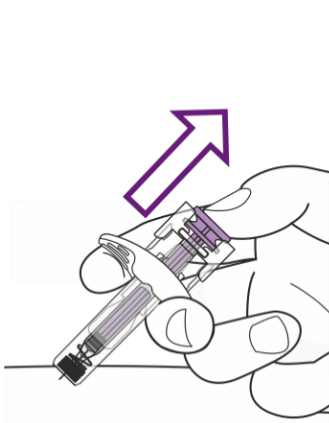


Visą laiką spauskite
stūmoklį



- Laikydami švirkštą, lėtai atitraukite nykštį, kad stūmoklis galėtų pakilti. (11 pav.)
 - Adata automatiškai įsitrauks į adatos apsaugą.

11 pav.



Lėtai atitraukite
nykštį



Apžiūrėkite injekcijos vietą

Injekcijos vietoje gali pasirodyti šiek tiek kraujo.

- Jeigu reikia, injekcijos vietą prispauskite medvilnės gumulėliu arba marlės tamponu.
- Injekcijos vietos **negalima** trinti.

6. Panaudotą švirkštą išmeskite

Panaudotą švirkštą išmeskite

- Panaudotą švirkštą ir adatos dangtelį išmeskite į talpyklę su sandariai uždaromu dangčiu.
- Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku dėl instrukcijų, kaip tinkamai išmesti panaudotą švirkštą arba talpyklę su panaudotais švirkštais.
- **Negalima** perdirbti arba išmesti panaudotų švirkštų ar talpyklių su panaudotais švirkštais su buitinėmis atliekomis.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

belimumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Benlysta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Benlysta
3. Kaip vartoti Benlysta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Benlysta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Benlysta ir kam jis vartojamas

Infuzijomis suleidžiamas Benlysta yra vaistas, kuriuo gydomi vilklige (sisteminė raudonąja vilklige, SRV) sergantys suaugusieji ir vaikai (5 metų ir vyresni), kurių liga yra aktyvi nepaisant įprasto gydymo. Be to, Benlysta kartu su kitais vaistais vartojamas gydyti suaugusiųjų (18 metų ir vyresnių), kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige (su vilklige susijęs inkstų uždegimas).

Vilkligė yra liga, kuria sergant, organizmo imuninė sistema (tai sistema, kuri padeda apsaugoti nuo infekcinių ligų) pati atakuoja savo ląsteles ir audinius, sukeldama uždegimą ir organų pažeidimą. Liga gali paveikti beveik kiekvieną organą organizme. Manoma, kad liga susijusi su tam tikros rūšies baltosiomis kraujo ląstelėmis, vadinamomis *B ląstelėmis*.

Benlysta sudėtyje yra **belimumabo** (*monokloninis antikūnas*). Vaistas mažina B ląstelių kiekį kraujyje blokuodamas BLys baltymą, kuris padeda B ląstelėms išlikti ilgiau ir kurio didelis kiekis aptinkamas žmonių, sergančių vilklige, kraujyje.

Benlysta bus vartojamas kartu su įprastu vilkligės gydymu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Benlysta

Benlysta vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** belimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
➔ Jeigu Jums gali būti tokia aplinkybė, **pasitarkite su gydytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Benlysta

- jeigu ilgai arba šiuo metu sergate **infekcine liga** arba dažnai užsikrečiate infekcinėmis ligomis (žr. 4 skyrių). Ar galima vartoti Benlysta, nuspręs gydytojas;
- jeigu planuojate **skiepytis** arba buvote paskiepyti (per praėjusias 30 parų). Kai kuriomis vakcinomis neturėtų būti skiepijamasi prieš ar gydymo Benlysta metu;
- jeigu vilkligę **pažeidžia nervų sistemą**;
- jeigu esate **ŽIV pozityvus** arba yra **sumažėjusios imunoglobulino koncentracijos**;
- jeigu sergate ar sirgote **hepatitu B ar C**;
- jeigu buvo **persodintas organas, kaulų čiulpai ar kamieninės ląstelės**;
- jeigu Jums buvo diagnozuotas **vėžys**;
- jeigu Jums kada nors po Benlysta pavartojimo pasireiškė **sunkus odos bėrimas** arba **odos lupimasis**, atsirado **pūslių** ir (arba) **burnos opų**.

➔ Jeigu Jums gali būti tokių aplinkybių, **pasakykite gydytojui**.

Depresija ir savižudybė

Gauta pranešimų apie gydymo Benlysta metu pasireiškusius depresiją, mintis apie savižudybę ir bandymą žudyti, įskaitant savižudybę. Jeigu anksčiau esate tai patyrę, pasakykite savo gydytojui. Jeigu kuriuo nors metu atsiranda naujų simptomų arba buvę simptomai pasunkėja:

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę.**

Jei jaučiatės prislėgti arba mąstote apie savęs žalojimą ar savižudybę, Jums gali būti naudinga apie tai pasakyti giminaičiui ar artimam draugui ir paprašyti jų perskaityti šį pakuotės lapelį. Galite paprašyti jų, kad pasakytų Jums, jeigu Jūsų nuotaikos ar elgesio pokyčiai keltų jiems nerimą.

Sunkios odos reakcijos

Buvo pranešta apie Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę, susijusius su gydymu Benlysta.

➔ **Pastebėję kurį nors 4 skyriuje aprašytų simptomų, nedelsdami nutraukite Benlysta vartojimą ir kreipkitės medicininės pagalbos.**

Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų

Imuninę sistemą veikiančius vaistus vartojantiems žmonėms yra didesnė infekcinių ligų, įskaitant retas, bet sunkios galvos smegenų infekcinės ligos, vadinamos *progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija* (PDL), rizika.

➔ **Perskaitykite šio pakuotės lapelio 4 skyriaus skyrelyje „Padidėjusi galvos smegenų infekcinės ligos rizika“ esančią informaciją.**

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas į Jūsų paciento dokumentus turi įrašyti Benlysta serijos numerį. Taip pat galbūt norėsite turėti šią informaciją tam atvejui, jeigu ateityje apie tai būtumėte paklausti.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vartoti:

- jaunesniems kaip 5 metų vaikams, sergantiems SRV;
- vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), kuriems diagnozuotas aktyvus nefritas sergant vilklige.

Kiti vaistai ir Benlysta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu gydotės vaistais, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, įskaitant visus vaistus, kurie veikia B ląsteles (gydomas vėžys arba uždegiminės ligos).

Šiuos vaistus vartojant kartu su Benlysta, gali nusilpti Jūsų imuninė sistema, o dėl to gali padidėti sunkių infekcinių ligų rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Galinčių pastoti moterų kontracepcija

- **Naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą** gydymo Benlysta metu ir bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės suleidimo.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, paprastai Benlysta vartoti nerekomenduojama.

- **Jeigu esate nėščia**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai **pasakykite gydytojui**. Ar galima vartoti Benlysta, nuspręs gydytojas.
- **Jeigu pastojote** gydymo Benlysta metu, pasakykite gydytojui.

Žindymas

Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui. Benlysta gali išsiskirti į motinos pieną. Su gydytoju aptarsite, ar reikia nutraukti gydymą Benlysta žindymo metu, ar nutraukti žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Benlysta gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali mažinti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Benlysta sudėtyje yra polisorbato 80

Benlysta 120 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,6 mg polisorbato 80.

Benlysta 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Kiekviename šio vaisto flakone yra 2,0 mg polisorbato 80.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs arba Jūsų vaikas esate alergiški bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Benlysta sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Vis dėlto, prieš suleidžiant Benlysta Jums arba Jūsų vaikui, jis yra sumaišomas su tirpalu, kuriame yra natrio. Pasitarkite su savo gydytoju, jei Jums ar Jūsų vaikui skirta dieta, kurioje yra mažai druskos.

3. Kaip vartoti Benlysta

Benlysta sulašins į veną (intraveninė infuzija) slaugytoja arba gydytojas per 1 valandą.

Suaugusieji ir vaikai (5 metų ir vyresni)

Tinkamą dozę, atsižvelgdamas į Jūsų kūno masę, nustatys gydytojas. Rekomenduojama dozė yra 10 mg kiekvienam kilogramui (kg) kūno masės.

Paprastai Benlysta suleidžiamas pirmąją gydymo parą, tada po 14 ir 28 parų. Vėliau Benlysta paprastai leidžiamas vieną kartą kas 4 savaites.

Vaistai, vartojami prieš infuziją

Gydytojas gali nuspręsti prieš Benlysta vartojimą skirti vaistų, kurie sumažina reakcijas į infuziją. Tokie vaistai gali būti vaistai, vadinami antihistamininiais, ir karščiavimą mažinančiais vaistais. Būsime atidžiai tikrinami, o pasireiškus kokiai nors reakcijai, gydomi.

Nustojus vartoti Benlysta

Ar reikia nutraukti gydymą Benlysta, nuspręs gydytojas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų sunkios odos reakcijos simptomų, **nutraukite Benlysta vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:**

- rausvos spalvos dėmės ant liemens, dėmės yra panašios į taikinių arba apskritos, dažnai su centre esančiomis pūslėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems sunkiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė). Apie tokį šalutinį poveikį buvo pranešta nežinomu dažnumu (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Alerginės reakcijos — nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Benlysta gali sukelti reakciją į infuziją arba alerginę (*padidėjusio jautrumo*) reakciją.

Tai yra dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Kartais tokios reakcijos gali būti sunkios (nedažnas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) ir gali kelti pavojų gyvybei. Tokių sunkių reakcijų tikimybė yra didesnė pirmosios ar antrosios Benlysta dozės infuzijos dieną, bet reakcija gali būti uždelsta ir pasireikšti po kelių dienų.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, arba vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių, jeigu pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų alergijos ar reakcijos į infuziją simptomų:

- veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas;
- švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas arba dusulys;
- išbėrimas;
- niežtinčys iškilūs mazgeliai arba dilgėlinė.

Retais atvejais gali pasireikšti ir lengvesnės uždelstos reakcijos į Benlysta, kurios dažniausiai pasireiškia praėjus 5-10 parų po infuzijos. Jų simptomai gali būti: išbėrimas, negalavimas, nuovargis, raumenų skausmai, galvos skausmas arba veido patinimas.

Jeigu pasireiškia tokie simptomai, ypač jeigu vienu metu pasireiškia du ar daugiau simptomų:

➔ **pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.**

Infekcinės ligos

Vartojant Benlysta, gali padidėti rizika susirgti infekcine liga, įskaitant šlapimo takų ir kvėpavimo takų infekcines ligas, o jaunesniems vaikams rizika gali būti didesnė. Tai yra labai dažni šalutiniai poveikiai ir gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų. Kai kurios infekcinės ligos gali būti sunkios ir nedažniais atvejais lemti mirtį.

Jeigu Jums atsirado kuris nors iš toliau išvardytų infekcinės ligos simptomų:

- karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis;
 - kosulys, kvėpavimo sutrikimas;
 - viduriavimas, vėmimas;
 - deginimo pojūtis šlapinantis, dažnas šlapinimasis;
 - Jūsų odos šiltumas, paraudimas ir skausmingumas arba opos.
- ➔ **nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.**

Depresija ir savižudybė

Gauta pranešimų apie gydymo Benlysta metu pasireiškusius depresiją, mintis apie savižudybę ir bandymą žudyti. Depresija gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų, o mintys apie savižudybę ir bandymas žudyti – rečiau kaip 1 iš 100 asmenų. Jeigu jaučiatės prislėgti, kyla minčių apie savęs žalojimą ar kitų kankinančių minčių arba pasireiškia depresija ir pastebite, kad savijauta blogėja arba atsiranda naujų simptomų:

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę.**

Padidėjusi galvos smegenų infekcinės ligos rizika

Vaistai, kurie silpnina imuninę sistemą (pvz., Benlysta), gali didinti riziką susirgti reta, bet sunkia ir gyvybei pavojinga galvos smegenų infekcine liga, kuri vadinama *progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija* (PDL).

PDL simptomai gali būti:

- atminties susilpnėjimas;
- mąstymo sutrikimas;
- sunku kalbėti ar vaikščioti;
- apakimas.

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu atsirado kuris nors iš šių simptomų ar kilo panašių problemų, kurios tęsiasi keletą dienų.

Jeigu tokių simptomų buvo prieš pradedant gydymą Benlysta:

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, atsiradus bet kokiems šių simptomų pokyčiams.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų

- bakterijų sukeltos infekcinės ligos (žr. *aukščiau esantį skyrelį „Infekcinės ligos“*).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų

- kūno temperatūros padidėjimas arba karščiavimas;
- niežtinis iškilusis išbėrimas (dilgėlinė), odos išbėrimas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (galima pastebėti atlikus kraujo tyrimą);
- nosies, gerklės ar skrandžio infekcinė liga;
- rankų ar kojų skausmas;
- migrena;
- pykinimas, viduriavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Benlysta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Benlysta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra belimumabas.
Kiekviename 5 ml flakone yra 120 mg belimumabo.
Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg belimumabo.
Ištirpinus miltelius, viename paruošto tirpalo mililitre yra 80 mg belimumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), sacharozė ir polisorbatas 80 (E 433). Daugiau informacijos apie polisorbatą 80 ir natrių žr. 2 skyriuje.

Benlysta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami Benlysta baltų ar beveik baltų miltelių infuziniam tirpalui stiklo flakonai su silikonizuotu chlorobutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio gaubteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo ir tvarkymo instrukcijos – miltelių tirpinimas, skiedimas ir vartojimas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

1) Kaip tirpinti Benlysta

Vaistinį preparatą tirpinti ir praskiesti reikia laikantis aseptikos reikalavimų.

Flakoną reikia 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje (15 °C-25 °C).

Flakono kamštį prieš tirpinimą ir praskiedimą rekomenduojama pradurti naudojant 21-25 dydžio adatą.

ĮSPĖJIMAS. 5 ml ir 20 ml flakonų turinį reikia ištirpinti skirtingame tirpiklio kiekyje (žr. toliau).

120 mg flakonas

Vienkartiniame flakone esančią 120 mg belimumabo dozę reikia ištirpinti 1,5 ml sterilaus injekcinio vandens, kad galutinė belimumabo koncentracija būtų 80 mg/ml.

400 mg flakonas

Vienkartiniame flakone esančią Benlysta 400 mg dozę reikia ištirpinti 4,8 ml sterilaus injekcinio vandens, kad galutinė belimumabo koncentracija būtų 80 mg/ml.

Benlysta kiekis	Flakono dydis	Tirpiklio kiekis	Galutinė koncentracija
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Kad atsirastų kuo mažiau putų, injekcinį vandenį į flakoną suleiskite palei flakono sienelę. Flakoną švelniai pasukiokite 60 sekundžių. Ruošdami, flakoną laikykite kambario temperatūroje (15 °C-25 °C), švelniai pasukiodami flakoną 60 sekundžių kas 5 minutes, kol milteliai ištirps. Negalima kratyti. Paprastai tirpinimas baigiamas per 10-15 minučių, kai suleidžiamas vanduo, bet gali trukti ir 30 minučių. Paruoštą tirpalą laikykite taip, kad būtų apsaugotas nuo saulės šviesos.

Jeigu tirpinant Benlysta naudojamas mechaninis tirpinimo įtaisas, negalima viršyti 500 rpm, o flakonas centrifugoje turi būti sukamas ne ilgiau kaip 30 minučių.

2) Prieš praskiedžiant Benlysta

Baigus tirpinimą, tirpalas turi būti opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas, jame neturi būti dalelių. Vis dėlto tikimasi ir yra priimtina, kad atsiras mažų oro burbuliukų.

120 mg flakonas

Paruošus tirpalą, iš kiekvieno 5 ml flakono galima ištraukti 1,5 ml tirpalo (atitinka 120 mg belimumabo).

400 mg flakono

Paruošus tirpalą, iš kiekvieno 20 ml flakono galima ištraukti 5 ml tirpalo (atitinka 400 mg belimumabo).

3) Kaip praskiesti infuzinį tirpalą

Ištirpintą vaistinį preparatą reikia praskiesti su 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuzinio tirpalo. Pacientams, kurių kūno masė yra 40 kg ar mažesnė, galima apsvastyti poreikį vartoti 100 ml šių tirpiklių infuzijų maišelius užtikrinant, kad gauta belimumabo koncentracija infuzijų maišelyje neviršytų 4 mg/ml.

Benlysta nesuderinamas ir negali būti vartojamas kartu su 5 % gliukozės tirpalu į veną.

Iš 250 ml (arba 100 ml) infuzinio maišelio arba buteliuko su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuziniu tirpalu ištraukite ir išmeskite tokį tirpalo kiekį, kuris atitinka paruošto Benlysta tirpalo kiekį, kuriame yra pacientui būtina dozė. Tada suleiskite reikiamą paruošto Benlysta tirpalo kiekį į infuzinį maišelį arba buteliuką. Atsargiai apverskite maišelį ar buteliuką, kad tirpalas susimaišytų. Flakonus su tirpalo likučiais išmeskite.

Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar Benlysta tirpale nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalą, kuriame yra kokių nors kietų dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, išmeskite.

Paruoštą tirpalą, jeigu iš karto nevartojamas, reikia laikyti apsaugotą nuo tiesioginės saulės šviesos šaldytuve (2 °C-8 °C). Su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido ar Ringerio laktato infuziniu tirpalu praskiestas Benlysta tirpalas gali būti laikomas 2 °C-8 °C arba kambario temperatūroje (15 °C-25 °C).

Bendras laikas, per kurį reikia paruošti Benlysta tirpalą ir užbaigti infuziją, negali būti ilgesnis kaip 8 valandos.

4) Kaip vartoti praskiestą tirpalą

Benlysta suleidžiamas infuzijos būdu per 1 valandą.

Benlysta negalima suleisti per vieną infuzijos liniją kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Benlysta nesuderinamumo su polivinilchlorido arba poliolefino maišeliais nepastebėta.