

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 200 mg belimumaba (*belimumabum*).

Belimumabs ir cilvēka IgG1λ monoklonāla antivielas, kas iegūta zīdītāju šūnu līnijā (NS0), izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 0,1 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (injekcija)

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums ar pH 6 un osmolalitāti 270 - 320 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Benlysta ir indicēts kā papildterapijas līdzeklis 5 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem ir aktīva, antivielu pozitīva sistēmiska sarkanā vilkēde (*systemic lupus erythematosus*; SLE) ar augstu slimības aktivitātes pakāpi (piemēram, pozitīvs anti-dsDNS antivielu rādītājs un zems komplementa līmenis), saņemot standarta terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Benlysta kombinācijā ar imūnsupresīvu pamatterapiju ir indicēts tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Benlysta jāsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze SLE diagnosticēšanā un ārstēšanā. Pirmo Benlysta subkutāno injekciju ieteicams ievadīt veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un vietā, kas ir atbilstoši aprīkota, lai ārstētu paaugstinātas jutības reakcijas, ja nepieciešams. Veselības aprūpes speciālistiem ir jānodrošina adekvāta apmācība subkutāno injekciju veikšanai un izglītošana par paaugstinātas jutības reakciju simptomiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacients var pats ievadīt Benlysta, vai arī to var ievadīt pacienta aprūpētājs, ja veselības aprūpes speciālists būs atzinis, ka tas ir piemēroti.

Pacientiem līdz 10 gadu vecumam Benlysta ar pildspalvveida pilnšļirci jāievada veselības aprūpes speciālistam vai apmācītam aprūpētājam.

Devas

SLE

Nepārtraukti jāvērtē pacienta stāvoklis. Ja pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas slimības kontrole neuzlabojas, jāapsver Benlysta terapijas pārtraukšana.

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 200 mg reizi nedēļā, ko ievada subkutāni. Deva nav atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži (no 5 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam)

Ieteicamā subkutāni ievadāmā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa	Ieteicamā deva
≥ 50 kg	200 mg vienu reizi nedēļā
no 30 līdz < 50 kg	200 mg ik pēc 10 dienām
no 15 līdz < 30 kg	200 mg ik pēc 2 nedēļām

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Pieaugušie

Pacientiem, kuriem tiek uzsākta Benlysta lietošana aktīva vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanai, ieteicamā devu shēma ir četras 400 mg devas (divas 200 mg injekcijas) reizi nedēļā un pēc tam 200 mg reizi nedēļā. Pacientiem, kuri turpina Benlysta lietošanu aktīva vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanai, ieteicamā deva ir 200 mg reizi nedēļā. Benlysta lieto kombinācijā ar kortikosteroīdiem un mikofenolātu vai ciklofosfamīdu indukcijas terapijai vai kombinācijā ar mikofenolātu vai azatiopriņu balstīterapijai. Nepārtraukti jāvērtē pacienta stāvoklis.

Izlaistas devas

Ja deva izlaista, to ieteicams ievadīt, cik drīz iespējams. Pēc tam pacienti var atsākt zāļu lietošanu parastajā zāļu ievadīšanas dienā, vai arī sākt jaunu shēmu no dienas, kad tika ievadīta izlaistā deva.

Plānotās devas ievadīšanas dienas nomaiņa

Ja pacienti vēlas mainīt dienu, kurā ievada plānoto devu, nākamo devu var ievadīt jaunajā vēlamajā nedēļas dienā. Pēc tam, sākot ar šo dienu, pacients var turpināt jauno shēmu pat tad, ja devu ievadīšanas intervāls uz laiku var būt īsāks nekā parasti.

Pāreja no intravenozas uz subkutānu ievadīšanu

SLE

Ja pacientam ar SLE terapija tiek mainīta no Benlysta intravenozas uz subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā injekcija ir jāievada no 1 līdz 4 nedēļām pēc pēdējās intravenozās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Ja pacientam, kuram ir vilkēdes izraisīts nefrīts, Benlysta intravenoza ievadīšana tiek nomainīta uz subkutānu ievadīšanu, pirmo subkutānās injekcijas 200 mg devu ieteicams ievadīt 1–2 nedēļas pēc pēdējās intravenozās devas. Šāda pāreja var notikt jebkurā laikā pēc tam, kad pacientam ir pabeigta pirmo divu intravenozo devu ievadīšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Dati par ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot Benlysta gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Belimumabs ir pētīts ierobežotam skaitam SLE pacientu ar nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz pieejamo informāciju, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr datu trūkuma dēļ attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Specifiski Benlysta pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošanas nepieciešamība ir maz ticama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

SLE

Benlysta subkutānas ievadīšanas drošums un efektivitāte bērniem, kuri ir jaunāki par 5 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Benlysta drošums un efektivitāte, ievadot subkutāni bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem ar smagu aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pildspalvveida pilnšļirci drīkst izmantot tikai subkutānām injekcijām. Ieteicamās injekcijas vietas ir vēders vai augšstilbs. Ja injekcija tiek veikta vienā un tajā pašā zonā, pacientiem ir jāiesaka katru injekciju izdarīt citā vietā, un nekādā gadījumā nedrīkst injicēt vietās, kur āda ir sāpīga, ar asinsizplūdumiem, apsārtusi vai cieta. Kad 400 mg deva tiek ievadīta vienā un tajā pašā vietā, ir ieteicams ievadīt kā divas atsevišķas 200 mg injekcijas vismaz 5 cm attālumā vienu no otras.

Izsmelšanas instrukcijas Benlysta ievadīšanai zem ādas ar pildspalvveida pilnšļirci ir sniegtas lietošanas instrukcijas beigās (skatīt "Secīgi norādījumi").

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Benlysta nav pētīts šādās pacientu grupās, un to nav ieteicams lietot šādos gadījumos:

- smaga aktīva centrālās nervu sistēmas vilkēde;
- HIV infekcija;
- B vai C hepatīts anamnēzē vai pašlaik;
- hipogammaglobulinēmija (IgG < 400 mg/dl) vai IgA deficīts (IgA < 10 mg/dl);
- nozīmīga orgāna vai asinsrades cilmes šūnu/kaulu smadzeņu transplantācija vai nieru transplantācija anamnēzē.

Lietošana vienlaikus ar B limfocītu mērķterapiju

Pieejamie dati neatbalsta vienlaicīgu rituksimaba un Benlysta lietošanu pacientiem ar SLE (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot Benlysta vienlaikus ar citiem B limfocītu mērķterapijas līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Paaugstināta jutība

Benlysta subkutāna vai intravenoza ievadīšana var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas un ar infūziju saistītas reakcijas, kas var būt smagas un ar letālu iznākumu. Ja rodas smaga reakcija, Benlysta ievadīšana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medikamentozā terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Visaugstākais paaugstinātas jutības reakciju risks ir saistīts ar divām pirmajām infūzijām, tomēr šis risks jāņem vērā katrā infūzijas reizē. Augstākam riskam var būt pakļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir alerģija pret vairākām zālēm vai izteikta paaugstināta jutība. Ir novērota arī klīniski nozīmīgu reakciju atkārtošanās pēc sākotnējas atbilstošas simptomu terapijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakcijas ir iespējamās ievadīšanas dienā vai vairākas dienas pēc ievadīšanas, un viņiem jābūt informētiem par iespējamām pazīmēm un simptomiem un par to atkārtošanās iespējamību. Pacientiem jānorāda, ka, rodoties jebkuram no šādiem simptomiem, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Pacientam ir jābūt pieejamai lietošanas instrukcijai. Novērotas arī vēlīna tipa, neakūtas paaugstinātas jutības reakcijas, kurām raksturīgi tādi simptomi kā izsitumi, slikta dūša, nogurums, mialģija, galvassāpes un sejas tūska.

Intravenozas lietošanas klīniskajos pētījumos nopietnas ar infūziju saistītas un paaugstinātas jutības reakcijas ietvēra anafilaktisku reakciju, bradikardiju, hipotensiju, angioedēmu un aizdusu. Skatīt Benlysta pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu aprakstu (4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

Belimumaba darbības mehānisms pieaugušajiem un bērniem, kuri slimo ar vilkēdi, var paaugstināt infekciju, tai skaitā oportūnisku infekciju, risku, un jaunākiem bērniem šis risks var būt augstāks. Kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju sastopamība Benlysta un placebo grupās bija līdzīga, tomēr letālas infekcijas, piemēram, pneimonija un sepse, pacientiem, kas saņēma Benlysta, bija biežāk nekā tiem, kas saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver pneimokoku vakcīnas ievadīšana pirms Benlysta terapijas uzsākšanas. Benlysta lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām nopietnām infekcijām (tai skaitā nopietnām hroniskām infekcijām). Ārstiem, apsverot Benlysta lietošanu pacientiem, kuru anamnēzē ir recidivējošas infekcijas, jāievēro piesardzība un rūpīgi jānovērtē, vai paredzamais ieguvums atsvēr risku. Ārstiem jānorāda pacientiem, ka tad, ja rodas infekcijas simptomi, viņiem jāsaazinās ar savu veselības aprūpes sniedzēju. Pacienti, kuriem Benlysta terapijas laikā rodas infekcija, rūpīgi jāuzrauga, un attiecībā uz šādiem pacientiem uzmanīgi

jālemj par imūnsupresantu (tai skaitā Benlysta) lietošanas pārtraukšanu līdz brīdim, kad būs izārstēta infekcija. Risks, ko rada Benlysta lietošana pacientiem ar aktīvu vai latentu tuberkulozi, nav zināms.

Depresija un pašnāvnieciskums

Kontrolētajos intravenozas un subkutānas lietošanas klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņēma Benlysta, biežāk ziņoja par psihiskiem traucējumiem (depresiju, domām par pašnāvību un uz pašnāvību vērstu uzvedību, tai skaitā pašnāvību) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Benlysta terapijas ārstam jānovērtē pacienta depresijas un pašnāvības risks, ņemot vērā medicīnisko anamnēzi un aktuālo psihisko stāvokli, un pacients jānovēro arī terapijas laikā. Ārstam jāinformē pacients (un, ja nepieciešams, viņa aprūpētāji), ka jaunu psihisku simptomu rašanās vai esošu simptomu pastiprināšanās gadījumā jāsaazinās ar ārstējošo ārstu. Pacientiem, kuriem šādi simptomi rodas, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Smagas nevēlamas blakusparādības uz ādas

Saistībā ar Benlysta terapiju ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kas var apdraudēt dzīvību vai būt letālas. Pacienti jāinformē par SJS un TEN pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jānovēro attiecībā uz ādas reakcijām. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, Benlysta lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver iespēja ārstēšanai izmantot citas zāles. Ja Benlysta lietošanas laikā pacientam ir attīstīties SJS vai TEN, ārstēšanu ar Benlysta šim pacientam nekad nedrīkst atsākt.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Lietojot Benlysta SLE ārstēšanai, ir ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība iespējamiem PML simptomiem, ko pacienti paši var nepamanīt (piemēram, kognitīvu, neiroloģisku vai psihisku traucējumu simptomi un pazīmes). Pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas vai nepastiprinās kāds no šiem simptomiem/pazīmēm, un, ja šādi simptomi/pazīmes ir radušās, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāapsver iespēja nosūtīt pacientu pie neirologa un veikt atbilstošus izmeklējumus PML diagnostikai. Ja rodas aizdomas par PML, uz laiku jāpārtrauc imūnsupresantu, tai skaitā Benlysta, lietošana, līdz PML diagnoze tiek izslēgta. Ja tiek apstiprināta PML diagnoze, imūnsupresantu, tai skaitā Benlysta, lietošana ir pilnībā jāizbeidz.

Imunizācija

Dzīvas vakcīnas nedrīkst ievadīt 30 dienas pirms Benlysta lietošanas vai tās laikā, jo klīniskais drošums nav noteikts. Nav pieejama informācija par sekundāru infekcijas pārnesanu no cilvēkiem, kas vakcināti ar dzīvām vakcīnām, uz pacientiem, kuri saņem Benlysta.

Darbības mehānisma dēļ belimumabs var ietekmēt atbildes reakciju uz imunizāciju. Tomēr nelielā pētījumā, kurā tika novērtēta atbildes reakcija uz 23-valentu pneimokoku vakcīnu, pacientiem ar SLE, kuri saņēma Benlysta, vispārējā imūnreakcija uz dažādiem serotipiem bija līdzīga, salīdzinot ar pacientiem, kuri vakcinācijas laikā saņēma standarta imūnsupresīvo terapiju. Dati ir nepietiekami, lai izdarītu secinājumus par reakciju uz citām vakcīnām.

Ierobežots datu apjoms liecina, ka Benlysta būtiski neietekmē spēju saglabāt aizsargājošu imūno atbildes reakciju uz imunizāciju, kas veikta pirms Benlysta lietošanas. Papildpētījumā nelielā pacientu grupā, kas iepriekš bija saņēmuši stingumkrampju, pneimokoku vai gripas vakcīnas, tika konstatēta aizsargājošu titru saglabāšanās pēc ārstēšanas ar Benlysta.

Ļaundabīgas slimības un limfoproliferatīvi traucējumi

Imūnmodulējošie līdzekļi, tai skaitā Benlysta, var paaugstināt ļaundabīgas slimības risku. Apsverot Benlysta lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir ļaundabīgs audzējs, vai apsverot ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem izveidojies ļaundabīgs audzējs, ieteicams ievērot piesardzību.

Pacienti, kuriem ir diagnosticēts ļaundabīgs jaunveidojums pēdējo 5 gadu laikā, nav pētīti, izņemot pacientus ar ādas bazālo vai plakanšūnu vēzi vai dzemdes kakla vēzi, kas ir pilnībā izoperēti vai atbilstoši ārstēti.

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur polisorbātu 80 (skatīt 2. punktu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi *in vivo* nav veikti. Noteiktu citokīnu līmeņa paaugstināšanās hroniska iekaisuma gadījumā nomāc dažu CYP450 enzīmu veidošanos. Nav zināms, vai belimumabs var netieši modulēt šādus citokīnus. Nevar izslēgt iespēju, ka belimumabs var netieši samazināt CYP aktivitāti. Uzsākot vai pārtraucot belimumaba terapiju, ir jāapsver terapeitiskā kontrole, ja pacienti tiek ārstēti ar CYP substrātiem, kuru terapeitiskais indekss ir šaurs un devas tiek pielāgotas individuāli (piemēram, varfarīnu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm Benlysta terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas reizes jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par Benlysta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Papildus paredzamai farmakoloģiskai iedarbībai, t.i., B limfocītu skaita samazinājumam, pētījumi ar pērtiķiem neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Benlysta nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Benlysta izdalās cilvēka pienā un vai uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas. Tomēr belimumabs ir konstatēts pērtiķu mātišu pienā pēc tam, kad tika ievadīts 150 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām.

Tā kā mātes antivielas (IgG) izdalās mātes pienā, lēmumu pārtraukt barošanu ar krūti vai Benlysta lietošanu ieteicams pieņemt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par belimumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti dzīvniekiem nav oficiāli pētīta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Belimumaba farmakoloģija neliecina par iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz šādām aktivitātēm. Vērtējot pacienta spēju izpildīt uzdevumus, kuru veikšanai nepieciešamas spriešanas spējas,

motoriskas vai kognitīvas iemaņas, ieteicams ņemt vērā pacienta klīnisko stāvokli un Benlysta nevēlamo blakusparādību spektru.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Belimumaba drošums pacientiem ar SLE ir vērtēts trīs placebo kontrolētos intravenozas lietošanas pirmsreģistrācijas pētījumos un vienā turpmākā reģionālā placebo kontrolētā intravenozas lietošanas pētījumā, vienā placebo kontrolētā subkutānas lietošanas pētījumā un divos pēcreģistrācijas, placebo kontrolētos intravenozas lietošanas pētījumos. Drošums pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu ir vērtēts vienā placebo kontrolētā pētījumā par šo zāļu intravenozu ievadīšanu.

Zemāk tabulā sniegtie dati atspoguļo zāļu iedarbību 674 pacientiem ar SLE no trim pirmsreģistrācijas klīniskiem pētījumiem un 470 pacientiem ar SLE no turpmāka placebo kontrolēta pētījuma, kuriem Benlysta bija ievadīts intravenozi (10 mg/kg ķermeņa masas vienas stundas laikā 0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām līdz 52 nedēļām), kā arī 556 pacientiem ar SLE, kuriem Benlysta tika ievadīts subkutāni (200 mg reizi nedēļā līdz 52 nedēļām). Parādītie dati par drošumu ietver arī datus, kas par dažiem SLE slimniekiem iegūti pēc 52. nedēļas. Šie dati atspoguļo papildu iedarbību uz 224 pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri Benlysta saņēma intravenozi (10 mg/kg ķermeņa masas līdz 104 nedēļām). Ietverti arī dati no pēcreģistrācijas uzraudzības ziņojumiem.

Lielākā daļa pacientu vienlaikus saņēma arī vienu vai vairākus no tālāk minētajiem līdzekļiem SLE ārstēšanai: kortikosteroīdus, imūnmodulējošus līdzekļus, pretmalārijas līdzekļus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus.

Par blakusparādībām ziņots 84 % ar Benlysta ārstēto pacientu un 87 % ar placebo ārstēto pacientu. Biežāk novērotā blakusparādība (radās ≥ 5 % pacientu ar SLE, kas ārstēti ar Benlysta un standarta aprūpi, un novērota par ≥ 1 % biežāk, nekā lietojot placebo) bija nazofaringīts. To pacientu procentuālais īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanos blakusparādību dēļ, bija 7 % ar Benlysta ārstēto un 8 % ar placebo ārstēto pacientu vidū.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (> 5 % pacientu ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri tika ārstēti ar Benlysta un saņēma standartaprūpi) bija augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija un jostas roze. To pacientu daļa, kuru ārstēšana nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta, bija 12,9 % ar Benlysta ārstēto pacientu grupā un 12,9 % placebo saņēmušo pacientu grupā.

Smagas nevēlamās blakusparādības uz ādas: ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) saistībā ar ārstēšanu ar Benlysta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Izmantotās sastopamības biežuma grupas ir šādas:

ļoti bieži	$\geq 1/10$;
bieži	$\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$;
retāk	$\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$;
reti	$\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$;
nav zināms	nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādītais biežums ir lielākais, ko novēroja attiecīgajai zāļu formai.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas ¹	Ļoti bieži	Bakteriālas infekcijas, piem., bronhīts, urīnceļu infekcija
	Bieži	Vīrusu izraisīts gastroenterīts, faringīts, nazofaringīts, vīrusu izraisīta augšējo elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas ²
	Retāk	Anafilaktiska reakcija
	Reti	Vēlīna tipa, neakūtas paaugstinātas jutības reakcijas
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija
	Retāk	Uz pašnāvību vērsta uzvedība, domas par pašnāvību
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Migrēna
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Reakcijas injekcijas vietā ³ , nātrene, izsitumi
	Retāk	Angioedēma
	Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Sāpes ekstremitātē
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas ² , paaugstināta ķermeņa temperatūra

¹ Sīkāku informāciju skatīt sadaļā “Atsevišķu blakusparādību apraksts” un 4.4. apakšpunkta sadaļā “Infekcijas”.

² “Paaugstinātas jutības reakcijas” ietver terminu grupu, tai skaitā anafilaksi, un var izpausties ar dažādiem simptomiem, tai skaitā ar hipotensiju, angioedēmu, nātreni vai cita veida izsitumiem, niezi un aizdusu. “Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas” ietver terminu grupu un var izpausties ar vairākiem simptomiem, tai skaitā ar bradikardiju, mialģiju, galvassāpēm, izsitumiem, nātreni, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, hipotensiju, hipertensiju, reiboni un artralģiju. Tā kā pazīmes un simptomi var būt līdzīgi, ne vienmēr ir iespējams atšķirt paaugstinātas jutības reakcijas un ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas.

³ Attiecas tikai uz subkutāno zāļu formu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Zemāk sniegtie dati tika apkopoti no trim pirmsreģistrācijas intravenozas lietošanas klīniskajiem pētījumiem (tikai 10 mg/kg ķermeņa masas intravenoza deva) un subkutānas lietošanas klīniskā pētījuma. Informācija par infekcijām un psihiskiem traucējumiem ietver arī pēcreģistrācijas pētījumā iegūtos datus.

Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas un paaugstināta jutība: ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas un paaugstināta jutība parasti tika novērotas ievadīšanas

dienā, bet akūtas paaugstinātas jutības reakcijas var rasties arī vairākas dienas pēc devas ievadīšanas. Augstākam riskam var būt pakļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir alerģija pret vairākām zālēm vai izteiktas paaugstinātas jutības reakcijas.

Ar infūziju saistītu reakciju un paaugstinātas jutības reakciju sastopamība pēc intravenozas ievadīšanas 3 dienu laikā pēc infūzijas ievadīšanas bija attiecīgi 12 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 10 % grupā, kas saņēma placebo; attiecīgi 1,2 % un 0,3 % gadījumu bija nepieciešama pilnīga ārstēšanas pārtraukšana.

Sistēmisko reakciju pēc injekcijas un paaugstinātas jutības reakciju, kas attīstījās 3 dienu laikā pēc subkutānas ievadīšanas, biežums bija 7 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 9 % grupā, kas saņēma placebo. Par klīniski nozīmīgām ar Benlysta subkutānu ievadīšanu saistītām paaugstinātas jutības reakcijām, kuru gadījumā bija nepieciešama pilnīga ārstēšanas pārtraukšana, ir ziņots 0,2 % pacientiem, kas saņēma Benlysta un nevienam no pacientiem, kas saņēma placebo.

Infekcijas: kopējā infekciju sastopamība intravenozas un subkutānas ievadīšanas pirmsreģistrācijas pētījumos par SLE bija 63 % gan ar Benlysta, gan ar placebo ārstēto pacientu vidū. Infekcijas, kas radās vismaz 3 % ar Benlysta ārstēto pacientu un vismaz par 1 % biežāk nekā pacientiem, kas saņēma placebo, bija vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts un bakteriālas urīnceļu infekcijas. Nopietnas infekcijas radās 5 % pacientu abās grupās – gan Benlysta, gan placebo lietotāju vidū; nopietnas oportūniskas infekcijas radās attiecīgi 0,4 % un 0 % šo pacientu. Infekcijas, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, radās 0,7 % pacientu, kas saņēma Benlysta, un 1,5 % pacientu, kas saņēma placebo. Dažas infekcijas bija smagas vai letālas.

Informāciju par infekcijām, kas novērotas pediatriem pacientiem ar SLE, skatīt turpmāk sadaļā “Pediatriskā populācija”.

Pētījumā par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu pacienti saņēma pamata standartterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu), un kopējā infekciju sastopamība bija 82 % pacientu, kuri saņēma Benlysta, salīdzinājumā ar 76 % pacientu, kuri saņēma placebo. Nopietnas infekcijas radās 13,8 % pacientu, kuri saņēma Benlysta, un 17,0 % pacientu, kuri saņēma placebo. Letālas infekcijas radās 0,9 % pacientu, kuri saņēma Benlysta (diviem no 224 pacientiem), un 0,9 % pacientu, kuri saņēma placebo (diviem no 224 pacientiem).

Randomizētā dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pēcreģistrācijas drošuma pētījumā par SLE (BEL115467), kurā pieaugušajiem tika vērtēta mirstība un specifiskas nevēlamas blakusparādības, nopietnas infekcijas radās 3,7 % pacientu, kas saņēma Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi) salīdzinājumā ar 4,1 % pacientu, kas saņēma placebo. Letālas infekcijas (piemēram, pneimoniya un sepse) radās 0,45 % (9 no 2002) pacientu, kas saņēma Benlysta salīdzinājumā ar 0,15 % (3 no 2001) pacientu, kas saņēma placebo, bet attiecīgajās grupās jebkāda cēloņa izraisītas nāves sastopamība bija 0,50 % (10 no 2002) salīdzinājumā ar 0,40 % (8 no 2001) pacientu. Visvairāk letālo infekciju bija pirmajās 20 Benlysta terapijas nedēļās.

Psihiskie traucējumi: pirmsreģistrācijas intravenozas lietošanas klīniskajos SLE pētījumos par nopietnām psihiskām blakusparādībām ziņots 1,2 % (8/674) pacientu, kuri saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, un 0,4 % (3/675) pacientu, kuri saņēma placebo. Par nopietnu depresiju tika ziņots 0,6 % (4/674) pacientu, kuri saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, un 0,3 % (2/675) pacientu, kuri saņēma placebo. Benlysta grupā bija divi pašnāvības gadījumi (tai skaitā viens pacients, kurš saņēma Benlysta 1 mg/kg ķermeņa masas).

Pēcreģistrācijas SLE pētījumā par nopietnām psihiskām blakusparādībām tika ziņots 1,0 % (20/2002) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un 0,3 % (6/2001) pacientu, kuri saņēma placebo. Par nopietnu depresiju tika ziņots 0,3 % (7/2002) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un < 0,1 % (1/2001) pacientu, kuri saņēma placebo. Nopietnu pašnāvības domu un uz pašnāvību vērstas uzvedības vai nepašnāvnieciskā nolūkā izdarīta paškaitējuma kopējā sastopamība bija 0,7 % (15/2002) pacientiem,

kuri saņēma Benlysta, un 0,2 % (5/2001) pacientiem, kuri saņēma placebo. Nevienā grupā netika ziņots par pašnāvības gadījumu.

No iepriekš minētajiem intravenozas lietošanas pētījumiem par SLE ārstēšanu netika izslēgti pacienti ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē.

Subkutānas lietošanas klīniskajā pētījumā par SLE ārstēšanu, kurā netika iekļauti pacienti ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē, par nopietnām psihiskām blakusparādībām tika ziņots 0,2 % (1/556) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un nevienam pacientam, kurš lietoja placebo. Nevienā no terapijas grupām nebija nopietnu ar depresiju saistītu blakusparādību vai pašnāvības gadījumu.

Leikopēnija: par leikopēniju kā par nevēlamu blakusparādību ziņots 3 % pacientu grupā, kam bija SLE un kas saņēma Benlysta, un 2 % pacientu grupā, kas saņēma placebo.

Reakcijas injekcijas vietā: subkutānas ievadīšanas pētījumā par SLE ārstēšanu injekcijas vietā novēroto reakciju biežums bija 6,1 % (34/556) un 2,5 % (7/280) pacientu, kas saņēma attiecīgi Benlysta un placebo. Šīs reakcijas injekcijas vietā (visbiežāk sāpes, eritēma, asinsizplūdums, nieze un sabiezējums) bija vieglas vai vidēji smagas. Lielākajā daļā gadījumu zāļu lietošanas pārtraukšana nebija vajadzīga.

Pediatriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību profils pediatriskiem pacientiem ir noteikts, pamatojoties uz vienu pētījumu, kurā zāles tika ievadītas subkutāni, un uz vienu pētījumu, kurā zāles tika ievadītas intravenozi.

Atklātā 52 nedēļu pētījumā, kurā 25 pediatriski pacienti (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar SLE saņēma subkutāni ievadītu Benlysta ar līdzīgu iedarbības līmeni kā pieaugušajiem (200 mg deva ar noteiktu devu ievadīšanas starplaiku atbilstoši ķermeņa masai), vienlaicīgi saņemot citus ārstēšanas līdzekļus, drošuma profils pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma Benlysta subkutāni, bija tāds pats, kā zināmais belimumaba drošuma profils.

52 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kurā 53 pacienti (6-17 gadu vecumā) ar SLE saņēma Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi 0., 14., 28. dienā un tad ik pēc 28 dienām, vienlaicīgi lietojot citus ārstēšanas līdzekļus), jaunus drošuma signālus pediatriskajā populācijā no 12 gadu vecuma (n = 43) nenovēroja. Informācija par drošumu bērniem līdz 12 gadu vecumam (n=10) ir ierobežota.

Infekcijas

5-11 gadus vecu pacientu grupa: par infekcijām tika ziņots 8 no 10 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 3 no 3 pacientiem, kuri saņēma placebo, un par nopietnām infekcijām tika ziņots 1 no 10 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 2 no 3 pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

12-17 gadus vecu pacientu grupa: par infekcijām tika ziņots 22 no 43 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 25 no 37 pacientiem, kuri saņēma placebo, un par nopietnām infekcijām tika ziņots 3 no 43 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 3 no 37 pacientiem, kuri saņēma placebo. Atklātā pagarinājuma fāzē bija viens letāls infekcijas gadījums pacientam, kurš saņēma Benlysta intravenozi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par Benlysta pārdozēšanu ir ierobežota. Pēc pārdozēšanas novērotās blakusparādības bija līdzīgas zināmajām belimumaba blakusparādībām.

Cilvēkiem intravenozas infūzijas veidā ievadītas līdz 20 mg/kg ķermeņa masas lielas devas – divas devas ar 21 dienas starplaiku, kas neizraisīja blakusparādību sastopamības vai smaguma pakāpes palielināšanos salīdzinājumā ar 1, 4 vai 10 mg/kg ķermeņa masas devu.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc nepieciešamības jālieto balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATK kods: L04AG04

Darbības mehānisms

Belimumabs ir cilvēka IgG1 λ monoklonāla antiķītošā B limfocītu stimulācijas olbaltumviela (BLyS, sauc arī par BAFF un TNFSF13B). Belimumabs bloķē B limfocītu izdzīvošanas faktora – šķīstošās BLyS - saistīšanos pie tās receptoriem uz B limfocītu virsmas. Belimumabs nesaistās tieši pie B limfocītiem, bet, saistot BLyS, belimumabs nomāc B limfocītu, tai skaitā autoreaktīvo B limfocītu, dzīvotspēju un mazina B limfocītu diferenciāšanos par imūnglobulīnus veidojošām plazmas šūnām.

BLyS līmenis pacientiem ar SLE un citām autoimūnām slimībām ir paaugstināts. Pastāv saistība starp BLyS līmeni plazmā un SLE slimības aktivitāti. Relatīvā BLyS līmeņa nozīme SLE patofizioloģijā nav pilnībā noskaidrota.

Farmakodinamiskā iedarbība

IgG līmeņa mediāna 52. nedēļā pacientiem ar SLE, kuri saņēma Benlysta, bija pazeminājusies par 11 %, salīdzinot ar 0,7 % pieaugumu pacientiem, kas saņēma placebo.

No pacientiem, kuriem, pētījumu uzsākot, bija anti-dsDNS antivielas, 52. nedēļā to līmeņa mediāna bija samazinājusies 56 % ar Benlysta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 41 % pacientu, kas saņēma placebo. No pacientiem, kuriem, pētījumu uzsākot, bija anti-dsDNS antivielas, līdz 52. nedēļai tās izzuda 18 % Benlysta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 15 % pacientu, kas saņēma placebo.

Pacientiem ar SLE un zemu komplementa līmeni C3 un C4 līmeņa normalizēšanos 52. nedēļā novēroja 42 % un 53 % pacientu, kas saņēma Benlysta, un attiecīgi 21 % un 20 % pacientu, kas saņēma placebo.

Benlysta 52. nedēļā bija būtiski samazinājis visu cirkulējošo, pārejas, jauno un SLE B limfocītu, kā arī plazmas šūnu daudzumu. Jauno un pārejas B limfocītu, kā arī SLE B limfocītu apakškopas daudzuma samazināšanās tika novērota jau 8. nedēļā. Atmiņas šūnu daudzums sākumā palielinājās, bet pēc tam lēni samazinājās, līdz 52. nedēļai sasniedzot sākotnējos līmeņus.

B limfocītu un IgG koncentrācijas izmaiņas ilgstošas ārstēšanas ar intravenozi ievadītu Benlysta rezultātā pārbaudīja ilgtermiņa, nekontrolētā SLE ārstēšanas pētījuma pagarinājumā. Pēc 7 ar pusi gadus ilgas ārstēšanas (ietverot 72 nedēļu sākotnējo pētījumu) novēroja būtisku un noturīgu dažādu apakškopu B limfocītu skaita samazināšanos, kā rezultātā pēc vairāk nekā 7 gadus ilgas ārstēšanas tika panākta jaunu B limfocītu skaita mediānas samazināšanās par 87 %, atmiņas B limfocītu skaita

mediānas samazināšanās par 67 %, aktivēto B limfocītu skaita mediānas samazināšanās par 99 %, kā arī plazmas šūnu skaita mediānas samazināšanās par 92 %. IgG koncentrācijas pazemināšanās mediāna pēc aptuveni 7 gadiem bija 28 %, un 1,6 % pētāmo personu IgG koncentrācija pazeminājās zem 400 mg/dl. Pētījuma gaitā ziņotais BP biežums kopumā saglabājās stabils vai samazinājās.

Pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu pēc ārstēšanas ar Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi) vai placebo serumā paaugstinājās IgG līmenis, un tas bija saistīts ar proteinūrijas mazināšanos. Salīdzinājumā ar placebo Benlysta grupas pacientu serumā tika novērota mazāk izteikta IgG līmeņa paaugstināšanās, kā tas bija paredzams, ņemot vērā zināmo belimumaba darbības mehānismu. 104. nedēļā IgG sākotnējā līmeņa procentuālās paaugstināšanās mediāna bija 17 % Benlysta un 37 % placebo grupā. Novērotā autoantivielu līmeņa pazemināšanās, komplementa līmeņa paaugstināšanās un cirkulējošo B šūnu kopējā skaita un dažādu cirkulējošo apakšgrupu B šūnu skaita samazināšanās bija līdzīga kā SLE pētījumos.

Vienā pētījumā par zāļu intravenozu ievadīšanu pediatriem pacientiem ar SLE (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) un vienā pētījumā par zāļu subkutānu ievadīšanu pediatriem pacientiem ar SLE (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) farmakodinamiskā atbildes reakcija atbilda par pieaugušajiem iegūtajiem datiem.

Imūngenitāte

Subkutānas ievadīšanas pētījumā, kurā tika pārbaudīti vairāk nekā 550 pieaugušu SLE pacientu seruma paraugi, anti-belimumaba antivielas netika konstatētas ne ārstēšanas ar 200 mg belimumaba subkutāni laikā, ne pēc tās beigām. Pētījumā par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu, kura laikā 224 pieauguši pacienti intravenozi saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, netika atklātas antivielas pret belimumabu.

Vienā pētījumā par zāļu intravenozu ievadīšanu 6-17 gadus veciem pediatriem pacientiem ar SLE (n = 53) un vienā pētījumā par zāļu subkutānu ievadīšanu 10-17 gadus veciem pediatriem pacientiem ar SLE (n = 25) nevienam no pacientiem neveidojās antivielas pret belimumabu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

SLE

Subkutāna injekcija

Subkutāni ievadīta Benlysta efektivitāti vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā III fāzes pētījumā (HGS1006-C1115; BEL112341) 836 pieaugušiem pacientiem ar klīnisku SLE diagnozi atbilstoši Amerikas Reimatologu kolēģijas klasifikācijas kritērijiem. Pētījumam piemērotajiem pacientiem bija aktīva SLE slimība, kas definēta kā *SELENA-SLEDAI* (*SELENA* = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* (Estrogēnu drošums sistēmiskas sarkanās vilkēdes gadījumā, valsts novērtējums); *SLEDAI* = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Sistēmiskas sarkanās vilkēdes slimības aktivitātes indekss)) punktu skaits ≥ 8 un pozitīvs anti-nukleāro antivielu (ANA jeb anti-dsDNS) pārbaudes rezultāts (ANA titrs $\geq 1:80$ un/ vai pozitīvas anti-dsDNS antivielas [≥ 30 vienības/ml]) skrīninga laikā. Pacienti saņēma stabilu SLE terapijas shēmu (standarta aprūpi), kas ietvēra šādus līdzekļus (atsevišķi vai kombinācijā): kortikosteroīdi, pretmalārijas līdzekļi, NPL vai citi imūnsupresanti. Pacientus no pētījuma izslēdza, ja viņiem bija smaga aktīva centrālās nervu sistēmas (CNS) vilkēde vai smags aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts.

Šo pētījumu veica ASV, Dienvidamerikā, Eiropā un Āzijā. Pacientu vecuma mediāna bija 37 gadi (intervāls: no 18 līdz 77 gadiem), un lielākā daļa (94 %) bija sievietes. Lietotās pamatterapijas zāles bija kortikosteroīdi (86 %; $> 7,5$ mg/dienā prednizona ekvivalenta 60 %), imūnsupresanti (46 %) un pretmalārijas līdzekļi (69 %). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu 200 mg belimumaba vai placebo subkutāni vienu reizi nedēļā 52 nedēļas.

Pētījuma sākumā 62,2 % pacientu bija augsta slimības aktivitāte (*SELENA-SLEDAI* skalas punktu skaits ≥ 10), 88 % pacientu bija skartas galvenokārt gļotādas un āda, 78 % - skeleta un muskuļu sistēma, 8 % - asinsrades sistēma, 12 % - nieres un 8 % - asinsvadi).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts mērķa kritērijs (SLE atbildes reakcijas indekss), kas definēja atbildes reakciju kā atbilstību visiem turpmāk minētajiem kritērijiem 52. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu:

- *SELENA-SLEDAI* punktu skaita samazināšanās par ≥ 4 punktiem un
- nav jaunu A kategorijas punktu pēc *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)* skalas vai ir 2 jauni B kategorijas punkti, un
- nav pasliktināšanās Ārstu vispārējā novērtējuma (*Physician's Global Assessment; PGA*) punktu skaitā (palielināšanās par $< 0,30$ punktiem).

Ar SLE atbildes reakcijas indeksu vērtē SLE slimības aktivitātes samazināšanos bez kādas orgānu sistēmas darbības vai pacienta vispārējā stāvokļa pasliktināšanās.

1. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā

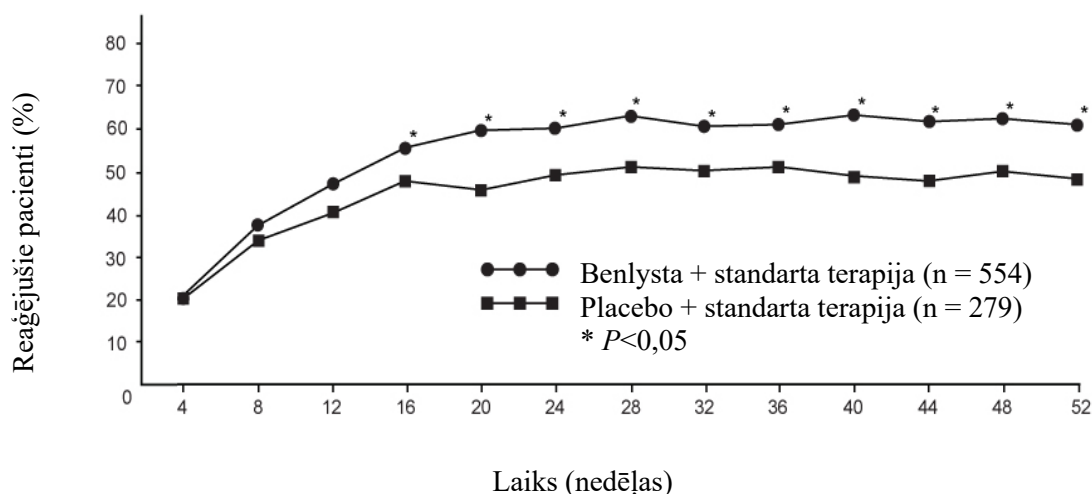
Atbildes reakcija ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg reizi nedēļā (n = 554)
SLE atbildes reakcijas indekss	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo		12,98 %
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,68 (1,25; 2,25)
SLE atbildes reakcijas indeksa komponenti		
Pacientu procentuālais īpatsvars ar <i>SELENA-SLEDAI</i> samazināšanos par ≥ 4 punktiem	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Pacientu procentuālais īpatsvars bez <i>BILAG</i> indeksa pasliktināšanās	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Pacientu procentuālais īpatsvars bez <i>PGA</i> pasliktināšanās	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ No analizēm tika izslēgtas visas pētāmās personas, par kurām pētījuma sākumā nebija iegūti kāda komponenta vērtēšanas rezultāti (viena placebo un divas Benlysta grupā).

² Visi pacienti saņēma standarta terapiju.

Atšķirības starp terapijas grupām kļuva redzamas līdz 16. nedēļai un saglabājās līdz 52. nedēļai (1. attēls).

1. attēls. Pacientu ar SLE ARI īpatsvars katrā vizītē



SLE uzliesmojumu definēja, pamatojoties uz modificētu *SELENA-SLEDAI* SLE uzliesmojuma indeksu. Benlysta lietotāju grupā pirmā uzliesmojuma risks 52 novērošanas nedēļu laikā samazinājās par 22 %, salīdzinot ar placebo lietotāju grupu (risika attiecība = 0,78, $p = 0,0061$). Laika mediāna līdz pirmajam uzliesmojumam pacientiem, kuriem radās uzliesmojumi, Benlysta lietotājiem bija lielāka nekā placebo lietotājiem (190 dienas un 141 diena). Smagus uzliesmojumus 52 novērošanas nedēļu laikā novēroja 10,6 % pacientu Benlysta grupā salīdzinājumā ar 18,2 % pacientu lietotāju placebo grupā (novērotā atšķirība starp terapijas grupām = -7,6 %). Smaga uzliesmojuma risks 52 novērošanas nedēļu laikā grupā, kas saņēma Benlysta, bija par 49 % mazāks nekā grupā, kas saņēma placebo (risika attiecība = 0,51, $p = 0,004$). Laika mediāna līdz pirmajam smagajam uzliesmojumam pacientiem, kuriem bija smags uzliesmojums, Benlysta lietotājiem bija lielāka nekā placebo lietotājiem (171 diena, salīdzinot ar 118 dienām).

To pacientu procentuālais daudzums, kas pētījuma sākumā saņēma $> 7,5$ mg prednizona (vai tam līdzvērtīga līdzekļa) dienā un kuru vidējā kortikosteroīdu deva laikā no 40. līdz 52. nedēļai tika samazināta par vismaz 25 %, līdz devai, kas atbilst $\leq 7,5$ mg prednizona dienā, bija 18,2 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 11,9 % grupā, kas saņēma placebo ($p = 0,0732$).

Benlysta lietotājiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, konstatēja nespēka mazināšanos, vērtējot pēc *FACIT* nespēka skalas. Koriģētā vidējā skalas punktu skaita izmaiņa 52. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, lietojot Benlysta, bija nozīmīgi lielāka, nekā lietojot placebo (4,4 salīdzinājumā ar 2,7, $p = 0,0130$).

Primārā mērķa kritērija analīze apakšgrupās pierādīja, ka lielāko ieguvumu novēroja pacientiem ar lielāku slimības aktivitāti pētījuma sākumā, tai skaitā pacientiem ar *SELENA-SLEDAI* punktu skaitu ≥ 10 vai pacientiem, kuriem slimības kontrolei nepieciešami steroīdi vai pacientiem ar zemu komplementa līmeni.

Turklāt novēroja, ka iepriekš identificēta seroloģiski aktīvā grupa, pacienti ar zemu komplementa līmeni un pozitīvu anti-dsDNA antivielu rādītāju pētījuma sākumā, arī uzrādīja intensīvāku atbildes reakciju; rezultātus šajā grupā ar augstāku slimības aktivitāti skatīt 2. tabulā.

2. tabula. Pacienti ar zemu komplementa līmeni un pozitīvu anti-dsDNS antivielu rādītāju pētījuma sākumā

Apakšgrupa	Pozitīvs anti-dsDNS antivielu rādītājs UN zems komplementa līmenis	
	Placebo	Benlysta 200 mg nedēļā
SLE ARI atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		17,41
Smagi uzliesmojumi 52 nedēļu laikā	(n = 108)	(n = 248)
Pacienti ar smagu uzliesmojumu (%)	31,5	14,1
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		17,4
Laiks līdz smagam uzliesmojumam [riska attiecība (95 % TI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Prednizona devas samazinājums par ≥ 25 % no sākotnējās, līdz $\leq 7,5$ mg dienā laika posmā no 24. līdz 52. nedēļai ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		9,3
<i>FACIT</i> nespēka skales punktu skaita uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai (vidējais)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (atšķirības mediāna)		2,1

¹No SRI atbildes reakcijas sastopamības analīzes 52. nedēļā tika izslēgtas visas pētāmās personas, par kurām trūka sākotnējās vērtēšanas datu (divas Benlysta grupā).

²Pacientiem ar sākotnējo prednizona devu pētījuma sākumā > 7,5 mg dienā.

Vienlaikus ar vienu rituksimaba lietošanas ciklu lietota Benlysta efektivitāte un drošums ir pētīts 104 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā BLISS-BELIEVE, kurā bija iekļauti 292 pacienti. Primārais mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku īpatsvars 52. nedēļā, kuru slimības stāvokļa kontrole definēta kā ≤ 2 punkti pēc SLEDAI-2K un bija sasniegta, neizmantojot imūnsupresantus un izmantojot kortikosteroīdus, kuru prednizonam ekvivalentā dienas deva bija ≤ 5 mg. Minēto sasniedza 19,4 % (n = 28/144) ar Benlysta un rituksimaba kombināciju ārstēto pacientu un 16,7 % (n = 12/72) ar Benlysta un placebo kombināciju ārstēto pacientu (izredžu attiecība 1,27, 95 % TI 0,60, 2,71; p = 0,5342). Ar Benlysta un rituksimaba kombināciju ārstētajiem pacientiem nevēlamas blakusparādības (91,7 % pret 87,5 % gadījumu), nopietnas nevēlamas blakusparādības (22,2 % pret 13,9 % gadījumu) un nopietnas infekcijas (9,0 % pret 2,8 % gadījumu) tika novērotas biežāk nekā ar Benlysta un placebo kombināciju ārstētajiem pacientiem.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Subkutānas injekcijas

Subkutāni lietotu Benlysta 200 mg devu efektivitāti un drošumu pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu pamato dati par intravenozi lietotām Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas devām, kā arī farmakokinētikas modelēšanas un simulācijas rezultāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

No iepriekš aprakstītā pētījuma par SLE ārstēšanu, Benlysta devas lietojot subkutāni, tika izslēgti pacienti, kuriem bija smags aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts, tomēr šī pētījuma sākumā 12 % pacientu slimība bija skārusi nierēs (pamatojoties uz novērtējumu pēc SELENA SLEDAI indeksa). Ir noticis nākamais pētījums par aktīva vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu.

Intravenozas infūzijas

0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām vienas stundas laikā intravenozi ievadītu Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas devu efektivitāte un drošums ir vērtēts 104 nedēļas ilgā, attiecībā 1:1 randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (BEL114054) ar 448 pacientiem, kuriem bija aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts. Pacientiem bija noteikta klīniska SLE diagnoze saskaņā ar ACR klasifikācijas kritērijiem, ar biopsijas rezultātiem apstiprināts III, IV un (vai) V pakāpes vilkēdes izraisīts nefrīts, un atlases periodā viņiem bija aktīva nieru slimība, kuras dēļ nepieciešama standartterapija. Standartterapijai tika izmantoti kortikosteroīdi, 0–3 reizes intravenozi ievadot 500–1000 mg metilprednizolona, pēc tam perorāli lietojot 0,5–1 mg/kg prednizona. Kopējā dienas deva bija ≤ 60 mg, kas līdz 24. nedēļai tika pakāpeniski samazināta līdz ≤ 10 mg dienā un lietota kopā ar:

- mikofenolāta mofetilu 1–3 g dienā perorāli vai nātrija mikofenolātu 720–2160 mg dienā perorāli indukcijas terapijai un balstterapijai; vai
- ciklofosfamīdu 500 mg intravenozi, ik pēc divām nedēļām izdarot sešas infūzijas indukcijas terapijai, un pēc tam balstterapijai perorāli lietojot azatioprīnu, kura mērķa dienas deva bija 2 mg/kg.

Šis pētījums notika Āzijā, Ziemeļamerikā, Dienvidamerikā un Eiropā. Pacientu vecuma mediāna bija 31 gads (18–77 gadi), un lielākā daļa (88 %) dalībnieku bija sievietes.

Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija primārā efektivitāti raksturojošā nieru atbildes reakcija (PERR) 104. nedēļā, kas definēta kā 100. nedēļā novērota un 104. nedēļā ar atkārtotiem izmeklējumu rezultātiem pēc šādiem rādītājiem apstiprināta atbildes reakcija: olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) un aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) ≥ 60 ml/min/1,73 m² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 20 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma.

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija:

- pilnīga nieru atbildes reakcija (CRR), kas definēta kā 100. nedēļā novērota un 104. nedēļā ar atkārtotiem izmeklējumu rezultātiem pēc šādiem rādītājiem apstiprināta atbildes reakcija: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) un aGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 10 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma;
- PERR 52. nedēļā;
- laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei (ar nierēm saistītās patoloģijas ir definētas kā pirmais gadījums, kad attīstījusies nieru slimība terminālā stadijā, ir dubultoies kreatinīna līmenis serumā, nieru darbības pasliktināšanās (definēta kā pastiprināta proteinūrija un (vai) nieru darbības traucējumi) vai kad nieru slimības dēļ pacienti bija saņēmuši pētījuma laikā aizliegtas zāles).

Saistībā ar mērķa kritērijiem PERR un CRR steroīdu dienas devām no 24. nedēļas bija jābūt samazinātām līdz ≤ 10 mg, lai pacienti būtu uzskatāmi par reaģējošiem uz ārstēšanu. Saistībā ar šiem mērķa kritērijiem pacienti, kuru ārstēšana tika pārtraukta pārāgri, kuri saņēma pētījuma laikā aizliegtas zāles vai pārāgri tika izslēgti no pētījuma, tika uzskatīti par nereaģējošiem uz ārstēšanu.

To pacientu daļa, kuri līdz 104. nedēļai bija sasnieguši PERR, starp Benlysta saņemušajiem pacientiem bija ievērojami lielāka nekā starp placebo saņemušajiem pacientiem. Uz būtisku pacientu stāvokļa uzlabošanos pēc Benlysta lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu norādīja arī sekundāro mērķa kritēriju vērtības (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pieaugušiem pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu

Efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs	Placebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo	Izredžu/riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	p vērtība
PERR 104. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	32,3 %	43,0 %	10,8 %	IA 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR komponenti					
Olbumu un kreatinīna attiecība urīnā ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	IA 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
aGFĀ ≥ 60 ml/min/1,73 m ² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 20 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma	50,2 %	57,4 %	7,2 %	IA 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Nav bijusi ārstēšanas neveiksme ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	IA 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR 104. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	19,7 %	30,0 %	10,3 %	IA 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR komponenti					
Olbumu un kreatinīna attiecība urīnā < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	IA 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
aGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m ² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 10 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma	39,9 %	46,6 %	6,7 %	IA 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Nav bijusi ārstēšanas neveiksme ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	IA 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR 52. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	35,4 %	46,6 %	11,2 %	IA 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei¹ To pacientu procentuālā daļa, kuriem bijuši gadījumi ²	28,3 %	15,7 %	—		

Laiks līdz gadījumam (riska attiecība 95 % TI)			—	RA 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
--	--	--	---	-------------------------	--------

¹ Galvenais efektivitātes analīzes rādītājs bija PERR 104. nedēļā, un definētajā testēšanas hierarhijā bija iekļauti tādi rādītāji kā CRR 104. nedēļā, PERR 52. nedēļā un laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei.

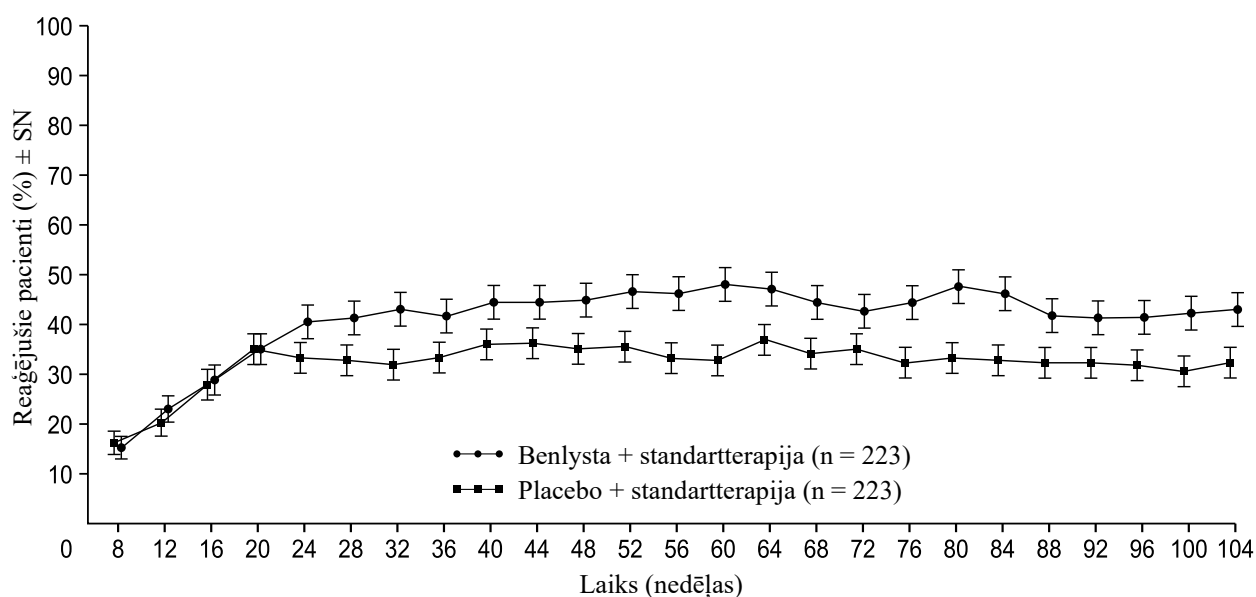
² Pēc tam, kad no analizējamajiem rādītājiem bija izslēgti nāves gadījumi (viens Benlysta un divi placebo grupā), to pacientu procentuālā daļa, kuriem bija ar nierēm saistītu patoloģiju gadījumi, bija 15,2 % Benlysta grupā salīdzinājumā ar 27,4 % placebo grupā (RA = 0,51, 95 % TI 0,34–0,78).

³ Ārstēšanas neveiksme: pacienti ir lietojuši saskaņā ar protokolu aizliegtas zāles.

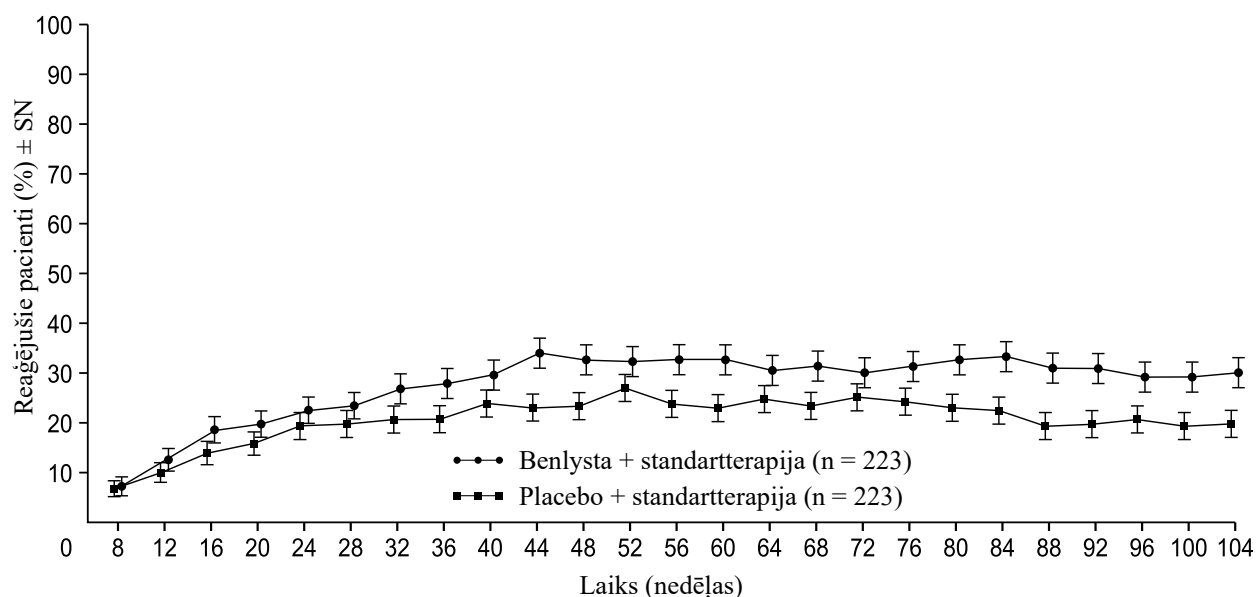
Sākot ar 24. nedēļu, PERR sasniegušo Benlysta saņēmušo pacientu procentuālā daļa bija skaitliski lielāka par placebo saņēmušo pacientu procentuālo daļu, un šī terapeitiskā atšķirība bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Sākot ar 12. nedēļu, CRR sasniegušo Benlysta saņēmušo pacientu procentuālā daļa bija skaitliski lielāka par placebo saņēmušo pacientu procentuālo daļu, un šī skaitliskā atšķirība bija saglabājusies līdz 104. nedēļai (skatīt 2. attēlu).

2. attēls. Atbildes reakcijas sastopamība pieaugušajiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu atkarībā no vizītes

Primārā efektivitāti raksturojošā nieru atbildes reakcija (PERR)

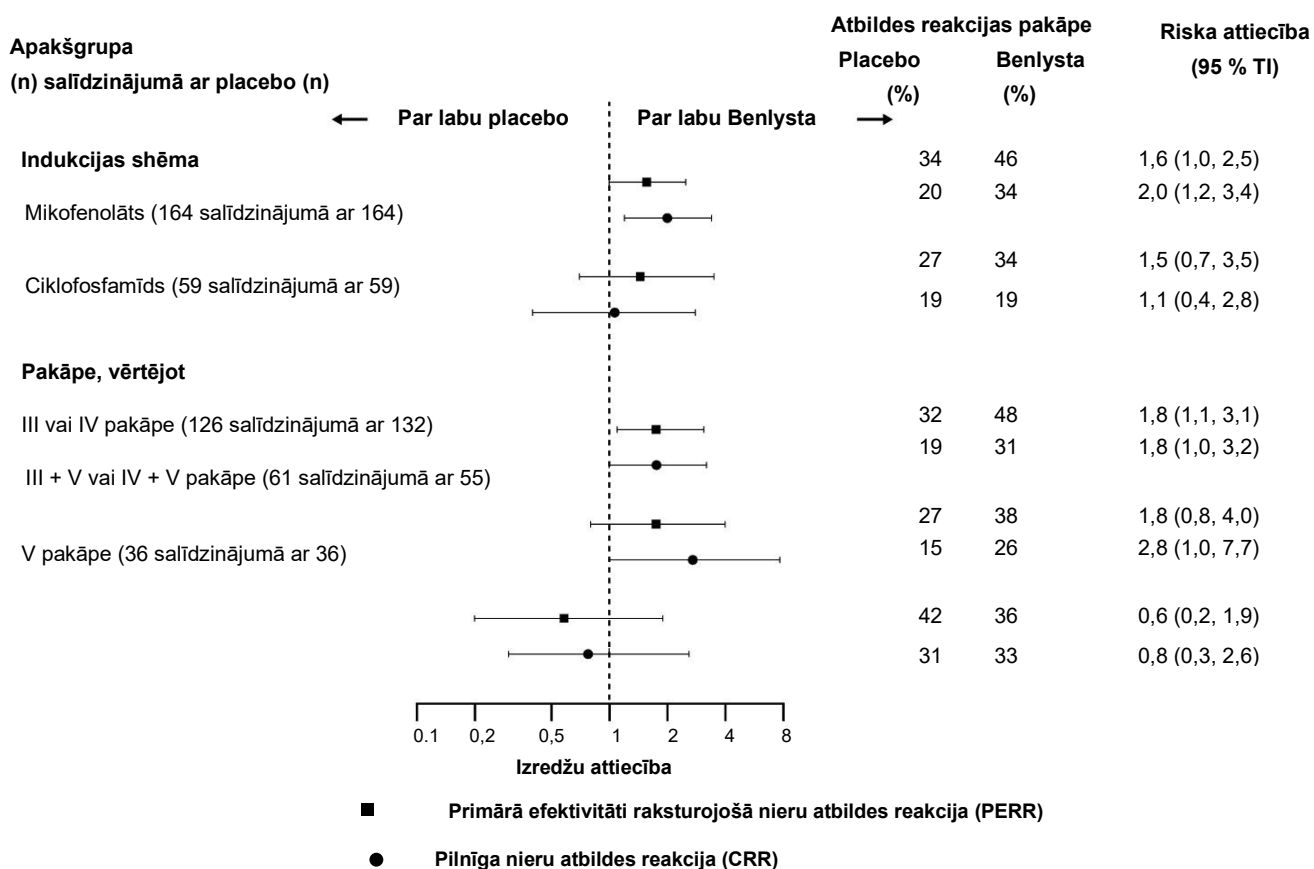


Pilnīga nieru atbildes reakcija (CRR)



Aprakstošajai apakšgrupu analīzei izmantotie galvenie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji PERR un CRR tika pārbaudīti, izmantojot indukcijas terapijas shēmu (lietojot mikofenolātu vai ciklofosfamīdu) un biopsijas rezultātus (III vai IV pakāpe, III + V pakāpe, IV + V pakāpe vai V pakāpe; skatīt 3. attēlu).

3. attēls. Dažādās apakšgrupās 104. nedēļā novērotā PERR un CRR izredžu attiecība



Vecums un rase

Vecums

Ar placebo kontrolētos pētījumos starp ≥ 65 gadus veciem pacientiem ar SLE, kuriem Benlysta tika ievadīts intravenozi vai subkutāni, un vispārējo pētījumu populāciju efektivitātes un drošuma atšķirības netika novērotas, taču to pacientu skaits, kuru vecums bija ≥ 65 gadi (62 pacienti efektivitātes un 219 pacienti drošuma novērtēšanai), nav pietiekams, lai noskaidrotu, vai šīs vecuma grupas pacientu un gados jaunāku pacientu atbildes reakcijas atšķiras.

Melnās rases pacienti

Placebo kontrolētos pētījumos par subkutānu Benlysta ievadīšanu iesaistīto melnās rases pacientu skaits bija pārāk mazs, lai izdarītu nozīmīgus secinājumus par rases ietekmi uz klīniskiem iznākumiem.

Benlysta drošums un efektivitāte pēc intravenozas ievadīšanas ir pētīta melnās rases pacientiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti Benlysta 120 mg un 400 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

SLE

Subkutānas injekcijas

Benlysta drošumu un efektivitāti pēc subkutānas ievadīšanas pediatriem pacientiem ar aktīvu SLE vecumā no 5 līdz 18 gadiem apstiprina populācijas farmakokinētikas modelis un simulācija, integrējot datus, kas iegūti atklātā farmakokinētikas pētījumā par 25 pediatriem pacientiem ar aktīvu SLE, kuriem Benlysta ievadīja subkutāni (200908), un turpmāk aprakstītajā pētījumā par pediatriem pacientiem ar aktīvu SLE, kuriem Benlysta ievadīja intravenozi (PLUTO) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Intravenozas infūzijas

Benlysta drošums un efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pētījumā (PLUTO) 93 pediatriem pacientiem ar klīniski diagnosticētu SLE atbilstoši ACR klasifikācijas kritērijiem. Pacienti bija aktīva SLE, kas definēta kā *SELENA-SLEDAI* skalas punktu skaits ≥ 6 un pozitīvs rezultāts autoantivielu testā atlases laikā, kā aprakstīts ar pieaugušajiem veiktajos pētījumos. Pacienti saņēma stabilu SLE terapijas shēmu (standarta aprūpi), un pētījuma iekļaušanas kritēriji bija līdzīgi kā pieaugušo pētījumos. Šajā pētījumā netika iesaistīti pacienti, kuriem bija smags aktīvs ar vilkēdi saistīts nefrīts, smaga aktīva CNS vilkēde, primārs imūndeficīts, IgA deficīts vai akūta vai hroniska infekcija, kuras gadījumā vajadzīga terapija. Pētījums tika veikts ASV, Dienvidamerikā, Eiropā un Āzijā. Pacientu vecuma mediāna bija 15 gadi (diapazons no 6 līdz 17 gadiem). Bērniem no 5 līdz 11 gadu vecumam ($n = 13$) vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā bija robežās no 4 līdz 13, bet bērniem no 12 līdz 17 gadu vecumam ($n = 79$) vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā bija no 4 līdz 20. Lielākā daļa (94,6 %) pacientu bija sievietes. Pētījuma jauda nebija pietiekama statistisku salīdzinājumu veikšanai, un visi dati ir aprakstoši.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija SLE atbildes reakcijas indekss (*SLE Responder Index*; SRI) 52. nedēļā, kā aprakstīts ar pieaugušajiem veiktajos intravenozās lietošanas pētījumos. SRI atbildes reakciju sasniegušo pediatriko pacientu īpatsvars Benlysta lietotāju vidū bija lielāks nekā placebo grupā. Atbildes reakcija attiecībā uz mērķa kritērija atsevišķajiem elementiem bija tāda pati kā attiecībā uz SRI (4. tabula).

4. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs pediatriiskajā populācijā 52. nedēļā

Atbildes reakcija¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE atbildes reakcijas indekss (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE atbildes reakcijas indeksa komponenti		
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem <i>SELENA-SLEDAI</i> samazinājās par ≥ 4 punktiem (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,62 (0,69; 3,78)
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem nepalielinājās <i>BILAG</i> indekss (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,96 (0,77; 4,97)
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem nepalielinājās <i>PGA</i> (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ No analīzēm tika izslēgtas visas pētāmās personas, par kurām pētījuma sākumā nebija iegūti kāda komponenta vērtēšanas rezultāti (1 placebo grupā).

Pacienti ar smagu uzliesmojumu pirmā smagā uzliesmojuma pētījuma dienas mediāna bija 150 dienas Benlysta grupā un 113 dienas placebo grupā. Novērošanas 52 nedēļu laikā smags uzliesmojums tika novērots 17,0 % pacientu Benlysta grupā un 35,0 % pacientu placebo grupā (novērotā atšķirība starp terapijas grupām 18,0 %; risku attiecība = 0,36, 95 % TI: 0,15; 0,86). Tas atbilda atradēm intravenozās lietošanas klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Izmantojot Bērnu reimatoloģijas starptautisko klīnisko pētījumu organizācijas/Amerikas Reimatologu kolēģijas (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*; PRINTO/ACR) juvenilās SLE atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijus, Benlysta grupā uzlabojumu novēroja lielākai pediatriisko pacientu proporcionālai daļai nekā placebo grupā (5. tabula).

5. tabula. PRINTO/ACR atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā

	To pacientu proporcionālais daudzums, kuriem jebkuri 2 no 5 komponentiem ¹ ir uzlabojušies par vismaz 50 % un ne vairāk kā viens no pārējiem komponentiem ir pasliktinājies par vairāk nekā 30 %		To pacientu proporcionālais daudzums, kuriem 3 no 5 komponentiem ¹ ir uzlabojušies par vismaz 30 % un ne vairāk kā viens no pārējiem komponentiem ir pasliktinājies par vairāk nekā 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Atbildes reakcija, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo		25,38		25,33
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pieci PRINTO/ACR komponenti bija šādu rādītāju procentuālās izmaiņas 52. nedēļā: Vecāku sniegtais vispārējais novērtējums (vecāku GA), PGA, vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā, 24 stundu proteīnūrija un vērtējums Bērnu dzīves kvalitātes anketas – vispārējās pamatskalas (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*; PedsQL GC) fizisko funkciju domēnā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk norādītie subkutāni ievadītu zāļu farmakokinētikas parametri ir noteikti, pamatojoties uz populācijas parametru aprēķiniem 661 pētāmajai personai, tostarp 554 SLE slimniekiem un 107 veselām pētāmām personām, kas saņēma Benlysta subkutāni.

Uzsūkšanās

Benlysta pildspalvveida pilnšļircē ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pēc subkutānas ievadīšanas belimumaba biopieejamība bija apmēram 74 %. Līdzsvara stāvokļa iedarbība tika sasniegta pēc apmēram 11 nedēļām pēc subkutānas ievadīšanas. Belimumaba maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) līdzsvara stāvoklī bija 108 µg/ml.

Izkliede

Belimumabs izkļiedējās audos ar līdzsvara koncentrācijas izkļiedes tilpumu apmēram 5 litri.

Biotransformācija

Belimumabs ir olbaltumviela, kuras paredzamais metabolisma ceļš ir sadalīšanās par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm plaši izkļiedētu proteolītisko enzīmu ietekmē. Klasiskie biotransformācijas pētījumi nav veikti.

Eliminācija

Pēc subkutānas ievadīšanas belimumaba terminālais eliminācijas pusperiods bija 18,3 dienas. Sistēmiskais klīrenss bija 204 ml dienā.

Pētījums par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu

Populācijas farmakokinētikas analīze tika veikta 224 pieaugušiem pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri 0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām līdz 104 nedēļām intravenozi saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas. Pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu nieru slimības aktivitātes dēļ belimumaba klīrenss sākumā bija ātrāks par to, kas novērots SLE pētījumos, tomēr pēc 24 nedēļas ilgas ārstēšanas un visā atlikušajā pētījuma periodā belimumaba klīrenss un iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušiem SLE slimniekiem, kuri intravenozi saņēma belimumabu 10 mg/kg ķermeņa masas.

Pamatojoties uz modelēto un simulēto farmakokinētiku populācijā, ir paredzams, ka pieaugušajiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu pēc subkutānas belimumaba 200 mg ievadīšanas reizi nedēļā tā vidējā koncentrācija līdzsvara stāvoklī būs līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri ik pēc četrām nedēļām intravenozi ir saņēmuši belimumabu 10 mg/kg ķermeņa masas.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriiskā populācija: subkutāni ievadīta belimumaba farmakokinētiskie parametri ir balstīti uz populācijas farmakokinētikas analīzi par 25 pacientiem no 2. fāzes farmakokinētikas pētījuma pediatriiskiem pacientiem ar SLE, kuri saņēma belimumabu subkutāni, un 2. fāzes pētījuma pediatriiskiem pacientiem ar SLE, kuri saņēma belimumabu intravenozi. Aprēķināts, ka pēc belimumaba 200 mg devas subkutānas ievadīšanas pediatriiskiem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem vienu reizi nedēļā (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg), ik pēc 10 dienām (pacientiem ar ķermeņa masu no 30 līdz < 50 kg) vai ik pēc 2 nedēļām (pacientiem ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg) belimumaba vidējā līdzsvara koncentrācija ir līdzīga kā pieaugušām pētāmām personām ar SLE pēc belimumaba 200 mg devas subkutānas ievadīšanas vienu reizi nedēļā un līdzīga kā pediatriiskām pētāmām personām ar SLE pēc belimumaba 10 mg/kg ķermeņa masas devas intravenozas ievadīšanas 0., 14. un 28. dienā un turpmāk ar 4 nedēļu starplaiku. Simulētā līdzsvara stāvokļa ģeometriskā vidējā C_{max} , C_{avg} , C_{min} un AUC (aprēķināta devu lietošanas starplaikā) pediatriiskiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg, kuri belimumabu saņem vienu reizi nedēļā, ir attiecīgi 124 µg/ml, 119 µg/ml, 111 µg/ml un 834 dienas•µg/ml, pediatriiskiem pacientiem ar ķermeņa masu no 30 līdz < 50 kg, kuri belimumabu saņem ik pēc 10 dienām, attiecīgi 114 µg/ml, 105 µg/ml, 91 µg/ml un 1051 dienas•µg/ml, bet pediatriiskiem pacientiem ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg, kuri belimumabu saņem ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 119 µg/ml, 103 µg/ml, 79 µg/ml un 1438 dienas•µg/ml.

Gados vecāki cilvēki: Benlysta ir pētīts ierobežotam skaitam gados vecāku pacientu. Vecums neietekmēja belimumaba iedarbību subkutānas ievadīšanas pētījuma populācijas farmakokinētikas analīzē. Tomēr, ņemot vērā ≥ 65 gadus veco pacientu nelielo skaitu, vecuma ietekmi pilnībā nevar izslēgt.

Nieru darbības traucējumi: specifiski pētījumi nieru darbības traucējumu ietekmes novērtēšanai uz belimumaba farmakokinētiku nav veikti. Klīniskās izstrādes laikā Benlysta pētīja ierobežotam skaitam pacientu ar SLE un viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCl] ≥ 60 un < 90 ml/min), vidēji smagiem (CrCl ≥ 30 un < 60 ml/min) un smagiem (CrCl ≥ 15 un < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem: 121 pacients ar viegliem nieru darbības traucējumiem un 30 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma Benlysta subkutāni; 770 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem, 261 ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un 14 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma Benlysta intravenozi.

Klīniski būtiska nieru darbības traucējumu radīta sistēmiska klīrensa samazināšanās netika novērota. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi: specifiski pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz belimumaba farmakokinētiku, nav veikti. Tādas IgG1 molekulas, kā belimumabs, katabolizē plaši

izkļiedētie proteolītiskie enzīmi, kas atrodas arī ārpus aknu audiem, un maz ticams, ka aknu darbības pārmaiņas ietekmēs belimumaba elimināciju.

Ķermeņa masa/ķermeņa masas indekss (KMI)

Ķermeņa masas un KMI ietekme uz belimumaba ekspozīciju pēc subkutānas ievadīšanas pieaugušajiem netika atzīta par klīniski nozīmīgu. Ķermeņa masa būtiski neietekmēja drošumu un efektivitāti. Tādēļ devu pielāgošana pieaugušajiem netiek ieteikta.

Izmantojot populācijas farmakokinētikas modeli, tika noteikta ķermeņa masas ietekme uz belimumaba iedarbību pēc subkutānas ievadīšanas pediatriem pacientiem. Pediatriem pacientiem ar mazāku ķermeņa masu ir mazāks belimumaba klīrenss un mazāks izkļiedes tilpums, kā rezultātā pastiprinās iedarbība. Lai nodrošinātu, ka belimumaba iedarbība paliek pieņemamās robežās un ir vienāda visā bērnu ķermeņa masu diapazonā, pacientiem ar mazāku ķermeņa masu belimumaba devas tiek lietotas retāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pāreja no intravenozas uz subkutānu ievadīšanu

SLE

Pacientiem ar SLE, kuri pārgāja no 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām uz 200 mg devas subkutānas lietošanas shēmu ar 1 līdz 4 nedēļas garu pārejas intervālu, belimumaba koncentrācija serumā pirms zāļu ievadīšanas pirmās subkutānās devas ievadīšanas brīdī bija ļoti tuva galīgajai zemākajai līdzsvara koncentrācijai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Balstoties uz populācijas farmakokinētikas parametru modelēšanu, belimumaba vidējā līdzsvara koncentrācija pēc 200 mg devas subkutānas ievadīšanas reizi nedēļā (pieaugušiem pacientiem un pediatriem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 50 kg), ik pēc 10 dienām (pediatriem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 līdz <50 kg) vai ik pēc 2 nedēļām (pediatriem pacientiem vecumā no 5 līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 15 līdz <30 kg) bija līdzīga kā pēc 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Pamatojoties uz farmakokinētikas simulāciju populācijā, ir paredzams, ka 1–2 nedēļas pēc pirmo divu devu intravenozas ievadīšanas pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri pāriet no 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas uz 200 mg devas subkutānu ievadīšanu, belimumaba vidējā koncentrācija serumā būs līdzīga tai, kāda novērota pacientiem, kuri ik pēc četrām nedēļām intravenozi saņem devu 10 mg/kg ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Intravenoza un subkutāna lietošana pērtiķiem izraisīja paredzamu perifēro un limfoido audu B limfocītu skaita samazināšanos bez saistītām toksikoloģiskām atradēm.

Reproduktīvie pētījumi ir veikti grūsnām makaka sugas pērtiķu mātītēm, kuras saņēma 150 mg/kg ķermeņa masas belimumaba intravenozas infūzijas veidā (aptuveni 9 reizes lielāka iedarbība par paredzamo maksimālo klīnisko iedarbību cilvēkam) ik pēc 2 nedēļām līdz 21 nedēļai ilgi, un belimumaba terapija nebija saistīta ar tiešu vai netiešu nevēlamu ietekmi attiecībā uz toksisku ietekmi uz mātīti, attīstības toksicitāti vai teratogenitāti.

Ar ārstēšanu saistītās atrades bija tikai paredzamā atgriezeniskā B limfocītu skaita samazināšanās gan mātītēm, gan mazuļiem, un atgriezeniska IgM samazināšanās pērtiķu mazuļiem. B limfocītu skaits pēc belimumaba terapijas pārtraukšanas atjaunojās aptuveni 1 gadu pēc dzemdībām.

pieaugušiem pērtiķiem un līdz 3. dzīves mēnesim pērtiķu mazuļiem; IgM līmenis pērtiķu mazuļiem, kas bija pakļauti belimumaba ietekmei *in utero*, atjaunojās līdz 6 mēnešu vecumam.

Ietekmi uz fertilitāti pērtiķu tēviņiem un mātītēm vērtēja 6 mēnešus ilgos belimumaba atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos, lietojot devas līdz 50 mg/kg ķermeņa masas. Ar ārstēšanu saistītas pārmaiņas tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos dzimumbriedumu sasniegušiem dzīvniekiem nekonstatēja. Neformāls menstruālā cikla novērtējums mātītēm neliecināja par izmaiņām, kas būtu saistītas ar belimumabu.

Tā kā belimumabs ir monoklonāla antivielas, genotoksicitātes pētījumi nav veikti. Kancerogenitātes vai fertilitātes pētījumi (tēviņiem vai mātītēm) nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Arginīna hidrohlorīds
Histidīns
Histidīna monohidrohlorīds
Polisorbāts 80 (E 433)
Nātrija hlors
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav zināma

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķas Benlysta pildspalvveida pilnšļirces temperatūrā līdz 25 °C var uzglabāt līdz 12 stundām. Pildspalvveida pilnšļirce jāargā no gaismas un jāiznīcina, ja 12 stundu laikā tā nav izlietota.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml šķīduma I klases stikla šļircē ar fiksētu adatu (nerūsējoša tērauda) pildspalvveida pilnšļircē.

Pieejama iepakojumos pa 1 vai 4 pildspalvveida pilnšļircēm un vairāku kastīšu iepakojumos, kuros ir 12 vienas devas pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi, katrā pa 4 pildspalvveida pilnšļircēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Izsmēlošanas instrukcijas Benlysta ievadīšanai zem ādas ar pildspalvveida pilnšļirci ir sniegtas lietošanas instrukcijas beigās (skatīt secīgās instrukcijas).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/11/700/003 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/11/700/004 4 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/11/700/005 12 (3x4) pildspalvveida pilnšļirces (vairāku kastīšu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 13. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 1 ml pilnšļircē satur 200 mg belimumaba (*belimumabum*).

Belimumabs ir cilvēka IgG1 λ monoklonāla antivielas, kas iegūta zīdītāju šūnu līnijā (NS0), izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā pilnšļircē ir 0,1 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija)

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums ar pH 6 un osmolalitāti 270 - 320 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Benlysta ir indicēts kā papildterapijas līdzeklis pieaugušiem pacientiem, kuriem ir aktīva, antivielu pozitīva sistēmiska sarkanā vilkēde (*systemic lupus erythematosus*; SLE) ar augstu slimības aktivitātes pakāpi (piemēram, pozitīvs anti-dsDNA antivielu rādītājs un zems komplementa līmenis), saņemot standarta terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Benlysta kombinācijā ar imūnsupresīvu pamatterapiju ir indicēts tādu pieaugušo pacientu ārstēšanai, kuriem ir aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Benlysta jāsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze SLE diagnosticēšanā un ārstēšanā. Pirmo Benlysta subkutāno injekciju ieteicams ievadīt veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un vietā, kas ir atbilstoši aprīkota, lai ārstētu paaugstinātas jutības reakcijas, ja nepieciešams. Veselības aprūpes speciālistiem ir jānodrošina adekvāta apmācība subkutāno injekciju veikšanai un izglītošana par paaugstinātas jutības reakciju simptomiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacients var pats ievadīt Benlysta, vai arī to var ievadīt pacienta aprūpētājs, ja veselības aprūpes speciālists būs atzinis, ka tas ir piemēroti.

Devas

SLE

Ieteicamā deva ir 200 mg reizi nedēļā, ko ievada subkutāni. Deva nav atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nepārtraukti jāvērtē pacienta stāvoklis. Ja pēc 6 mēnešus ilgās ārstēšanas slimības kontrole neuzlabojas, jāapsver Benlysta terapijas pārtraukšana.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Pacientiem, kuriem tiek uzsākta Benlysta lietošana aktīva vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanai, ieteicamā devu shēma ir četras 400 mg devas (divas 200 mg injekcijas) reizi nedēļā un pēc tam 200 mg reizi nedēļā. Pacientiem, kuri turpina Benlysta lietošanu aktīva vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanai, ieteicamā deva ir 200 mg reizi nedēļā. Benlysta lieto kombinācijā ar kortikosteroīdiem un mikofenolātu vai ciklofosfamīdu indukcijas terapijai vai kombinācijā ar mikofenolātu vai azatiopriņu balstīterapijai. Nepārtraukti jāvērtē pacienta stāvoklis.

Izlaistas devas

Ja deva izlaista, to ieteicams ievadīt, cik drīz iespējams. Pēc tam pacienti var atsākt zāļu lietošanu parastajā zāļu ievadīšanas dienā, vai arī sākt jaunu shēmu no dienas, kad tika ievadīta izlaistā deva.

Plānotās devas ievadīšanas dienas nomaiņa

Ja pacienti vēlas mainīt dienu, kurā ievada plānoto devu, jaunu devu var ievadīt vēlamojā nedēļas dienā. Pēc tam, sākot ar šo dienu, pacients var turpināt jauno shēmu pat tad, ja devu ievadīšanas intervāls uz laiku var būt īsāks nekā parasti.

Pāreja no intravenozas uz subkutānu ievadīšanu

SLE

Ja pacientam ar SLE terapija tiek mainīta no Benlysta intravenozas uz subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā injekcija ir jāievada no 1 līdz 4 nedēļām pēc pēdējās intravenozās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Ja pacientam, kuram ir vilkēdes izraisīts nefrīts, Benlysta intravenoza ievadīšana tiek nomainīta uz subkutānu ievadīšanu, pirmo subkutānās injekcijas 200 mg devu ieteicams ievadīt 1-2 nedēļas pēc pēdējās intravenozās devas. Šāda pāreja var notikt jebkurā laikā pēc tam, kad pacientam ir pabeigta pirmo divu intravenozo devu ievadīšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Dati par ≥ 65 gados veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot Benlysta gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Belimumabs ir pētīts ierobežotam skaitam SLE pacientu ar nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz pieejamo informāciju, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr datu trūkuma dēļ attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Specifiski Benlysta pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošanas nepieciešamība ir maz ticama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

SLE

Pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem Benlysta subkutāna ievadīšana ar pilnšļirci nav vērtēta un Benlysta subkutāna ievadīšana ar pilnšļirci nav ieteicama. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devu ievadīšanu ar pilnšļirci sniegt nav iespējams.

Benlysta subkutānas ievadīšanas drošums un efektivitāte bērniem, kuri ir jaunāki par 5 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Benlysta drošums un efektivitāte, bērniem un pusaudžiem ar smagu aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu vecumā līdz 18 gadiem ievadot to subkutāni, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pilnšļirci drīkst izmantot tikai subkutānām injekcijām. Ieteicamās injekcijas vietas ir vēders vai augšstilbs. Ja injekcija tiek veikta vienā un tajā pašā zonā, pacientiem ir jāiesaka katru injekciju izdarīt citā vietā, un nekādā gadījumā nedrīkst injicēt vietās, kur āda ir sāpīga, ar asinsizplūdumiem, apsārtusi vai cieta. Kad 400 mg deva tiek ievadīta vienā un tajā pašā vietā, ir ieteicams ievadīt kā divas atsevišķas 200 mg injekcijas vismaz 5 cm attālumā vienu no otras.

Izsmelšanas instrukcijas Benlysta ievadīšanai zem ādas ar pilnšļirci ir sniegtas lietošanas instrukcijas beigās (skatīt "Secīgi norādījumi").

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Benlysta nav pētīts šādās pacientu grupās, un to nav ieteicams lietot šādos gadījumos:

- smaga aktīva centrālās nervu sistēmas vilkēde;
- HIV infekcija;
- B vai C hepatīts anamnēzē vai pašlaik;
- hipogammaglobulinēmija ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) vai IgA deficīts ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$);
- nozīmīga orgāna vai asinsrades cilmes šūnu/kaulu smadzeņu transplantācija vai nieru transplantācija anamnēzē.

Lietošana vienlaikus ar B limfocītu mērķterapiju

Pieejamie dati neatbalsta vienlaicīgu rituksimaba un Benlysta lietošanu pacientiem ar SLE (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot Benlysta vienlaikus ar citiem B limfocītu mērķterapijas līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Paaugstināta jutība

Benlysta subkutāna vai intravenoza ievadīšana var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas un ar infūziju saistītas reakcijas, kas var būt smagas un ar letālu iznākumu. Ja rodas smaga reakcija, Benlysta ievadīšana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medikamentoza terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Visaugstākais paaugstinātas jutības reakciju risks ir saistīts ar divām pirmajām infūzijām, tomēr šis risks jāņem vērā katrā infūzijas reizē. Augstākam riskam var būt pakļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir alerģija pret vairākām zālēm vai izteikta paaugstināta jutība. Ir novērota arī klīniski nozīmīgu reakciju atkārtošanās pēc sākotnējas atbilstošas simptomu terapijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakcijas ir iespējamās ievadīšanas dienā vai vairākas dienas pēc ievadīšanas, un viņiem jābūt informētiem par iespējamām pazīmēm un simptomiem un par to atkārtošanās iespējamību. Pacientiem jānorāda, ka, rodoties jebkuram no šādiem simptomiem, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Pacientam ir jābūt pieejamai lietošanas instrukcijai. Novērotas arī vēlīna tipa, neakūtas paaugstinātas jutības reakcijas, kurām raksturīgi tādi simptomi kā izsitumi, slikta dūša, nogurums, mialģija, galvassāpes un sejas tūska.

Intravenozas lietošanas klīniskajos pētījumos nopietnas ar infūziju saistītas un paaugstinātas jutības reakcijas ietvēra anafilaktisku reakciju, bradikardiju, hipotensiju, angioedēmu un aizdusu. Skatīt Benlysta pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu aprakstu (4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

Belimumaba darbības mehānisms pieaugušajiem un bērniem, kuri slimo ar vilkēdi, var paaugstināt infekciju, tai skaitā oportūnisku infekciju, risku, un jaunākiem bērniem šis risks var būt augstāks. Kontrolētos klīniskajos pētījumos nopietnu infekciju sastopamība Benlysta un placebo grupās bija līdzīga, tomēr letālas infekcijas, piemēram, pneimonija un sepse, pacientiem, kas saņēma Benlysta, bija biežāk nekā tiem, kas saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver pneimokoku vakcīnas ievadīšana pirms Benlysta terapijas uzsākšanas. Benlysta lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām nopietnām infekcijām (tai skaitā nopietnām hroniskām infekcijām). Ārstiem, apsverot Benlysta lietošanu pacientiem, kuru anamnēzē ir recidivējošas infekcijas, jāievēro piesardzība un rūpīgi jānovērtē, vai paredzamais ieguvums atsver risku. Ārstiem jānorāda pacientiem, ka tad, ja rodas infekcijas simptomi, viņiem jāsaazinās ar savu veselības aprūpes sniedzēju. Pacienti, kuriem Benlysta terapijas laikā rodas infekcija, rūpīgi jāuzrauga, un attiecībā uz šādiem pacientiem uzmanīgi jāņem vērā imūnsupresantu (tai skaitā Benlysta) lietošanas pārtraukšanu līdz brīdim, kad būs izārstēta infekcija. Risks, ko rada Benlysta lietošana pacientiem ar aktīvu vai latentu tuberkulozi, nav zināms.

Depresija un pašnāvnieciskums

Kontrolētajos intravenozas un subkutānas lietošanas klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņēma Benlysta, biežāk ziņoja par psihiskiem traucējumiem (depresiju, domām par pašnāvību un uz pašnāvību vērstu uzvedību, tai skaitā pašnāvību) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Benlysta terapijas ārstam jānovērtē pacienta depresijas un pašnāvības risks, ņemot vērā medicīnisko anamnēzi un aktuālo psihisko stāvokli, un pacients jānovēro arī terapijas laikā. Ārstam jāinformē pacients (un, ja nepieciešams, viņa aprūpētāji), ka jaunu psihisku simptomu rašanās vai esošu simptomu pastiprināšanās gadījumā jāsaazinās ar ārstējošo ārstu. Pacientiem, kuriem šādi simptomi rodas, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Smagas nevēlamas blakusparādības uz ādas

Saistībā ar Benlysta terapiju ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kas var apdraudēt dzīvību vai būt letālas. Pacienti jāinformē par SJS un TEN pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jānovēro attiecībā uz ādas reakcijām. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, Benlysta lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver iespēja ārstēšanai izmantot citas zāles. Ja Benlysta lietošanas laikā pacientam ir attīstījusies SJS vai TEN, ārstēšanu ar Benlysta šim pacientam nekad nedrīkst atsākt.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Lietojot Benlysta SLE ārstēšanai, ir ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība iespējamiem PML simptomiem, ko pacienti paši var nepamanīt (piemēram, kognitīvu, neiroloģisku vai psihisku traucējumu simptomi un pazīmes). Pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas vai nepastiprinās kāds no šiem simptomiem/pazīmēm, un, ja šādi simptomi/pazīmes ir radušās, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāapsver iespēja nosūtīt pacientu pie neirologa un veikt atbilstošus izmeklējumus PML diagnostikai. Ja rodas aizdomas par PML, uz laiku jāpārtrauc imūnsupresantu, tai skaitā Benlysta, lietošana, līdz PML diagnoze tiek izslēgta. Ja tiek apstiprināta PML diagnoze, imūnsupresantu, tai skaitā Benlysta, lietošana ir pilnībā jāizbeidz.

Imunizācija

Dzīvas vakcīnas nedrīkst ievadīt 30 dienas pirms Benlysta lietošanas vai tās laikā, jo klīniskais drošums nav noteikts. Nav pieejama informācija par sekundāru infekcijas pārnesanu no cilvēkiem, kas vakcināti ar dzīvām vakcīnām, uz pacientiem, kuri saņem Benlysta.

Darbības mehānisma dēļ belimumabs var ietekmēt atbildes reakciju uz imunizāciju. Tomēr nelielā pētījumā, kurā tika novērtēta atbildes reakcija uz 23-valentu pneimokoku vakcīnu, pacientiem ar SLE, kuri saņēma Benlysta, vispārējā imūnreakcija uz dažādiem serotipiem bija līdzīga, salīdzinot ar pacientiem, kuri vakcinācijas laikā saņēma standarta imūnsupresīvo terapiju. Dati ir nepietiekami, lai izdarītu secinājumus par reakciju uz citām vakcīnām.

Ierobežots datu apjoms liecina, ka Benlysta būtiski neietekmē spēju saglabāt aizsargājošu imūno atbildes reakciju uz imunizāciju, kas veikta pirms Benlysta lietošanas. Papildpētījumā nelielā pacientu grupā, kas iepriekš bija saņēmuši stingumkrampju, pneimokoku vai gripas vakcīnas, tika konstatēta aizsargājošu titru saglabāšanās pēc ārstēšanas ar Benlysta.

Ļaundabīgas slimības un limfoproliferatīvi traucējumi

Imūnmodulējošie līdzekļi, tai skaitā Benlysta, var paaugstināt ļaundabīgas slimības risku. Apsverot Benlysta lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir ļaundabīgs audzējs, vai apsverot ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem izveidojies ļaundabīgs audzējs, ieteicams ievērot piesardzību. Pacienti, kuriem ir diagnosticēts ļaundabīgs jaunveidojums pēdējo 5 gadu laikā, nav pētīti, izņemot pacientus ar ādas bazālo vai plakanšūnu vēzi vai dzemdes kakla vēzi, kas ir pilnībā izoperēti vai atbilstoši ārstēti.

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur polisorbātu 80 (skatīt 2. punktu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi *in vivo* nav veikti. Noteiktu citokīnu līmeņa paaugstināšanās hroniska iekaisuma gadījumā nomāc dažu CYP450 enzīmu veidošanos. Nav zināms, vai belimumabs var netieši modulēt šādus citokīnus. Nevar izslēgt iespēju, ka belimumabs var netieši samazināt CYP aktivitāti. Uzsākot vai pārtraucot belimumaba terapiju, ir jāapsver terapeitiskā kontrole, ja pacienti tiek ārstēti ar CYP substrātiem, kuru terapeitiskais indekss ir šaurs un devas tiek pielāgotas individuāli (piemēram, varfarīnu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm Benlysta terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas reizes jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par Benlysta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Papildus paredzamai farmakoloģiskai iedarbībai, t.i., B limfocītu skaita samazinājumam, pētījumi ar pērtiķiem neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Benlysta nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Benlysta izdalās cilvēka pienā un vai uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas. Tomēr belimumabs ir konstatēts pērtiķu mātišu pienā pēc tam, kad tika ievadīts 150 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām.

Tā kā mātes antivielas (IgG) izdalās mātes pienā, lēmumu pārtraukt barošanu ar krūti vai Benlysta lietošanu ieteicams pieņemt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par belimumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti dzīvniekiem nav oficiāli pētīta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Belimumaba farmakoloģija neliecina par iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz šādām aktivitātēm. Vērtējot pacienta spēju izpildīt uzdevumus, kuru veikšanai nepieciešamas spriešanas spējas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, ieteicams ņemt vērā pacienta klīnisko stāvokli un Benlysta nevēlamo blakusparādību spektru.

4.9. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Belimumaba drošums pacientiem ar SLE ir vērtēts trīs placebo kontrolētos intravenozas lietošanas pirmsreģistrācijas pētījumos un vienā turpmākā reģionālā placebo kontrolētā intravenozas lietošanas pētījumā, vienā placebo kontrolētā subkutānas lietošanas pētījumā un divos pēcreģistrācijas, placebo kontrolētos intravenozas lietošanas pētījumos. Drošums pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu ir vērtēts vienā ar placebo kontrolētā pētījumā par šo zāļu intravenozu ievadīšanu.

Zemāk tabulā sniegtie dati atspoguļo zāļu iedarbību 674 pacientiem ar SLE no trim pirmsreģistrācijas klīniskiem pētījumiem un 470 pacientiem ar SLE no turpmāka placebo kontrolēta pētījuma, kuriem Benlysta bija ievadīts intravenozi (10 mg/kg ķermeņa masas vienas stundas laikā 0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām līdz 52 nedēļām), kā arī 556 pacientiem ar SLE, kuriem Benlysta tika ievadīts subkutāni (200 mg reizi nedēļā līdz 52 nedēļām). Parādītie dati par drošumu ietver arī datus, kas par dažiem SLE slimniekiem iegūti pēc 52. nedēļas. Šie dati atspoguļo papildu iedarbību uz 224 pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri Benlysta saņēma intravenozi (10 mg/kg ķermeņa masas līdz 104 nedēļām). Ietverti arī dati no pēcreģistrācijas uzraudzības ziņojumiem.

Lielākā daļa pacientu vienlaikus saņēma arī vienu vai vairākus no tālāk minētajiem līdzekļiem SLE ārstēšanai: kortikosteroīdus, imūnmodulējošus līdzekļus, pretmalārijas līdzekļus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus.

Par blakusparādībām ziņots 84 % ar Benlysta ārstēto pacientu un 87 % ar placebo ārstēto pacientu. Biežāk novērotā blakusparādība (radās ≥ 5 % pacientu ar SLE, kas ārstēti ar Benlysta un standarta aprūpi, un novērota par ≥ 1 % biežāk, nekā lietojot placebo) bija nazofaringīts. To pacientu procentuālais īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanos blakusparādību dēļ, bija 7 % ar Benlysta ārstēto un 8 % ar placebo ārstēto pacientu vidū.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (> 5 % pacientu ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri tika ārstēti ar Benlysta un saņēma standartaprūpi) bija augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija un jostas roze. To pacientu daļa, kuru ārstēšana nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta, bija 12,9 % ar Benlysta ārstēto pacientu grupā un 12,9 % placebo saņēmušo pacientu grupā.

Smagas nevēlamas blakusparādības uz ādas: ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) saistībā ar ārstēšanu ar Benlysta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Izmantotās sastopamības biežuma grupas ir šādas:

ļoti bieži	$\geq 1/10$;
bieži	$\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$;
retāk	$\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$;
reti	$\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$;
nav zināms	nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādītais biežums ir lielākais, ko novēroja attiecīgajai zāļu formai.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas ¹	Ļoti bieži	Bakteriālas infekcijas, piem., bronhīts, urīnceļu infekcija
	Bieži	Vīrusu izraisīts gastroenterīts, faringīts, nazofaringīts, vīrusu izraisīta augšējo elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas ²
	Retāk	Anafilaktiska reakcija
	Reti	Vēlīna tipa, neakūtas paaugstinātas jutības reakcijas
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija
	Retāk	Uz pašnāvību vērsta uzvedība, domas par pašnāvību
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Migrēna
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Reakcijas injekcijas vietā ³ , nātrene, izsitumi
	Retāk	Angioedēma
	Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Sāpes ekstremitātē
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas ² , paaugstināta ķermeņa temperatūra

¹ Sīkāku informāciju skatīt sadaļā “Atsevišķu blakusparādību apraksts” un 4.4. apakšpunkta sadaļā “Infekcijas”.

² “Paaugstinātas jutības reakcijas” ietver terminu grupu, tai skaitā anafilaksi, un var izpausties ar dažādiem simptomiem, tai skaitā ar hipotensiju, angioedēmu, nātreni vai cita veida izsitumiem, niezi un aizdusu. “Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas” ietver terminu grupu un var izpausties ar vairākiem simptomiem, tai skaitā ar bradikardiju, mialģiju, galvassāpēm, izsitumiem, nātreni, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, hipotensiju, hipertensiju, reiboni un artralģiju. Tā kā pazīmes un simptomi var būt līdzīgi, ne vienmēr ir iespējams atšķirt paaugstinātas jutības reakcijas un ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas.

³ Attiecas tikai uz subkutāno zāļu formu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Zemāk sniegtie dati tika apkopoti no trim pirmsreģistrācijas intravenozas lietošanas klīniskajiem pētījumiem (tikai 10 mg/kg ķermeņa masas intravenoza deva) un subkutānas lietošanas klīniskā pētījuma. Informācija par infekcijām un psihiskiem traucējumiem ietver arī pēcreģistrācijas pētījumā iegūtos datus.

Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas un paaugstināta jutība: ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas un paaugstināta jutība parasti tika novērotas ievadīšanas

dienā, bet akūtas paaugstinātas jutības reakcijas var rasties arī vairākas dienas pēc devas ievadīšanas. Augstākam riskam var būt pakļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir alerģija pret vairākām zālēm vai izteiktas paaugstinātas jutības reakcijas.

Ar infūziju saistītu reakciju un paaugstinātas jutības reakciju sastopamība pēc intravenozas ievadīšanas 3 dienu laikā pēc infūzijas ievadīšanas bija attiecīgi 12 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 10 % grupā, kas saņēma placebo; attiecīgi 1,2 % un 0,3 % gadījumu bija nepieciešama pilnīga ārstēšanas pārtraukšana.

Sistēmisko reakciju pēc injekcijas un paaugstinātas jutības reakciju, kas attīstījās 3 dienu laikā pēc subkutānas ievadīšanas, biežums bija 7 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 9 % grupā, kas saņēma placebo. Par klīniski nozīmīgām ar Benlysta subkutānu ievadīšanu saistītām paaugstinātas jutības reakcijām, kuru gadījumā bija nepieciešama pilnīga ārstēšanas pārtraukšana, ir ziņots 0,2 % pacientiem, kas saņēma Benlysta un nevienam no pacientiem, kas saņēma placebo.

Infekcijas: kopējā infekciju sastopamība intravenozas un subkutānas ievadīšanas pirmsreģistrācijas pētījumos par SLE bija 63 % gan ar Benlysta, gan ar placebo ārstēto pacientu vidū. Infekcijas, kas radās vismaz 3 % ar Benlysta ārstēto pacientu un vismaz par 1 % biežāk nekā pacientiem, kas saņēma placebo, bija vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts un bakteriālas urīnceļu infekcijas. Nopietnas infekcijas radās 5 % pacientu abās grupās – gan Benlysta, gan placebo lietotāju vidū; nopietnas oportūniskas infekcijas radās attiecīgi 0,4 % un 0 % šo pacientu. Infekcijas, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, radās 0,7 % pacientu, kas saņēma Benlysta, un 1,5 % pacientu, kas saņēma placebo. Dažas infekcijas bija smagas vai letālas.

Informāciju par infekcijām, kas novērotas pediatriem pacientiem ar SLE, skatīt turpmāk sadaļā “Pediatriskā populācija”.

Pētījumā par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu pacienti saņēma pamata standartterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu), un kopējā infekciju sastopamība bija 82 % pacientu, kuri saņēma Benlysta, salīdzinājumā ar 76 % pacientu, kuri saņēma placebo. Nopietnas infekcijas radās 13,8 % pacientu, kuri saņēma Benlysta, un 17,0 % pacientu, kuri saņēma placebo. Letālas infekcijas radās 0,9 % pacientu, kuri saņēma Benlysta (diviem no 224 pacientiem), un 0,9 % pacientu, kuri saņēma placebo (diviem no 224 pacientiem).

Randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pēcreģistrācijas drošuma pētījumā par SLE (BEL115467), kurā pieaugušajiem tika vērtēta mirstība un specifiskas nevēlamas blakusparādības, nopietnas infekcijas radās 3,7 % pacientu, kas saņēma Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi) salīdzinājumā ar 4,1 % pacientu, kas saņēma placebo. Letālas infekcijas (piemēram, pneimonija un sepse) radās 0,45 % (9 no 2002) pacientu, kas saņēma Benlysta salīdzinājumā ar 0,15 % (3 no 2001) pacientu, kas saņēma placebo, bet attiecīgajās grupās jebkāda cēloņa izraisītas nāves sastopamība bija 0,50 % (10 no 2002) salīdzinājumā ar 0,40 % (8 no 2001) pacientu. Visvairāk letālo infekciju bija pirmajās 20 Benlysta terapijas nedēļās.

Psihiskie traucējumi: pirmsreģistrācijas intravenozas lietošanas klīniskajos SLE pētījumos par nopietnām psihiskām blakusparādībām ziņots 1,2 % (8/674) pacientu, kuri saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, un 0,4 % (3/675) pacientu, kuri saņēma placebo. Par nopietnu depresiju tika ziņots 0,6 % (4/674) pacientu, kuri saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, un 0,3 % (2/675) pacientu, kuri saņēma placebo. Benlysta grupā bija divi pašnāvības gadījumi (tai skaitā viens pacients, kurš saņēma Benlysta 1 mg/kg ķermeņa masas).

Pēcreģistrācijas SLE pētījumā par nopietnām psihiskām blakusparādībām tika ziņots 1,0 % (20/2002) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un 0,3 % (6/2001) pacientu, kuri saņēma placebo. Par nopietnu depresiju tika ziņots 0,3 % (7/2002) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un < 0,1 % (1/2001) pacientu, kuri saņēma placebo. Nopietnu pašnāvības domu un uz pašnāvību vērstas uzvedības vai nepašnāvnieciskā nolūkā izdarīta paškaitējuma kopējā sastopamība bija 0,7 % (15/2002) pacientiem,

kuri saņēma Benlysta, un 0,2 % (5/2001) pacientiem, kuri saņēma placebo. Nevienā grupā netika ziņots par pašnāvības gadījumu.

No iepriekš minētajiem intravenozas lietošanas pētījumiem par SLE ārstēšanu netika izslēgti pacienti ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē.

Subkutānas lietošanas klīniskajā pētījumā par SLE ārstēšanu, kurā netika iekļauti pacienti ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē, par nopietnām psihiskām blakusparādībām tika ziņots 0,2 % (1/556) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un nevienam pacientam, kurš lietoja placebo. Nevienā no terapijas grupām nebija nopietnu ar depresiju saistītu blakusparādību vai pašnāvības gadījumu.

Leikopēnija: par leikopēniju kā par nevēlamu blakusparādību ziņots 3 % pacientu grupā, kam bija SLE un kas saņēma Benlysta, un 2 % pacientu grupā, kas saņēma placebo.

Reakcijas injekcijas vietā: subkutānas ievadīšanas pētījumā par SLE ārstēšanu injekcijas vietā novēroto reakciju biežums bija 6,1 % (34/556) un 2,5 % (7/280) pacientu, kas saņēma attiecīgi Benlysta un placebo. Šīs reakcijas injekcijas vietā (visbiežāk sāpes, eritēma, asinsizplūdums, nieze un sabiezējums) bija vieglas vai vidēji smagas. Lielākajā daļā gadījumu zāļu lietošanas pārtraukšana nebija vajadzīga.

Pediatriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību profils pediatriskiem pacientiem ir noteikts, pamatojoties uz vienu pētījumu, kurā zāles ievadītas subkutāni, un uz vienu pētījumu, kurā zāles ievadītas intravenozi.

Atklātā 52 nedēļu pētījumā, kurā 25 pediatriski pacienti (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar SLE saņēma subkutāni ievadītu Benlysta ar līdzīgu iedarbības līmeni kā pieaugušajiem (200 mg ar noteiktu devu ievadīšanas starplaiku atbilstoši ķermeņa masai, vienlaicīgi saņemot citus ārstēšanas līdzekļus), drošuma profils pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma Benlysta subkutāni, bija tāds pats, kā zināmais belimumaba drošuma profils.

52 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā 53 pacienti (6-17 gadu vecumā) ar SLE saņēma Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi 0., 14., 28. dienā un tad ik pēc 28 dienām, vienlaicīgi lietojot citus ārstēšanas līdzekļus), jaunus drošuma signālus pediatriskajā populācijā no 12 gadu vecuma (n = 43) nenovēroja. Informācija par drošumu bērniem līdz 12 gadu vecumam (n=10) ir ierobežota.

Infekcijas

5-11 gadus vecu pacientu grupa: par infekcijām tika ziņots 8 no 10 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 3 no 3 pacientiem, kuri saņēma placebo, un par nopietnām infekcijām tika ziņots 1 no 10 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 2 no 3 pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

12-17 gadus vecu pacientu grupa: par infekcijām tika ziņots 22 no 43 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 25 no 37 pacientiem, kuri saņēma placebo, un par nopietnām infekcijām tika ziņots 3 no 43 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 3 no 37 pacientiem, kuri saņēma placebo. Atklātā pagarinājuma fāzē bija viens letāls infekcijas gadījums pacientam, kurš saņēma Benlysta intravenozi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par Benlysta pārdozēšanu ir ierobežota. Pēc pārdozēšanas novērotās blakusparādības bija līdzīgas zināmajām belimumaba blakusparādībām.

Cilvēkiem intravenozas infūzijas veidā ievadītas līdz 20 mg/kg ķermeņa masas lielas devas – divas devas ar 21 dienas starplaiku, kas neizraisīja blakusparādību sastopamības vai smaguma pakāpes palielināšanos salīdzinājumā ar 1, 4 vai 10 mg/kg ķermeņa masas devu.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc nepieciešamības jālieto balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATK kods: L04AG04

Darbības mehānisms

Belimumabs ir cilvēka IgG1 λ monoklonāla antiķītošā B limfocītu stimulācijas olbaltumviela (BLyS, sauc arī par BAFF un TNFSF13B). Belimumabs bloķē B limfocītu izdzīvošanas faktoru – šķīstošās BLyS - saistīšanos pie tās receptoriem uz B limfocītu virsmas. Belimumabs nesaistās tieši pie B limfocītiem, bet, saistot BLyS, belimumabs nomāc B limfocītu, tai skaitā autoreaktīvo B limfocītu, dzīvotspēju un mazina B limfocītu diferenciāšanos par imūnglobulīnus veidojošām plazmas šūnām.

BLyS līmenis pacientiem ar SLE un citām autoimūnām slimībām ir paaugstināts. Pastāv saistība starp BLyS līmeni plazmā un SLE slimības aktivitāti. Relatīvā BLyS līmeņa nozīme SLE patofizioloģijā nav pilnībā noskaidrota.

Farmakodinamiskā iedarbība

IgG līmeņa mediāna 52. nedēļā pacientiem ar SLE, kuri saņēma Benlysta, bija pazeminājusies par 11 %, salīdzinot ar 0,7 % pieaugumu pacientiem, kas saņēma placebo.

No pacientiem, kuriem, pētījumu uzsākot, bija anti-dsDNS antivielas, 52. nedēļā to līmeņa mediāna bija samazinājusies 56 % ar Benlysta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 41 % pacientu, kas saņēma placebo. No pacientiem, kuriem, pētījumu uzsākot, bija anti-dsDNS antivielas, līdz 52. nedēļai tās izzuda 18 % Benlysta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 15 % pacientu, kas saņēma placebo.

Pacientiem ar SLE un zemu komplementa līmeni C3 un C4 līmeņa normalizēšanos 52. nedēļā novēroja 42 % un 53 % pacientu, kas saņēma Benlysta, un attiecīgi 21 % un 20 % pacientu, kas saņēma placebo.

Benlysta 52. nedēļā bija būtiski samazinājis visu cirkulējošo, pārejas, jauno un SLE B limfocītu, kā arī plazmas šūnu daudzumu. Jauno un pārejas B limfocītu, kā arī SLE B limfocītu apakškopas daudzuma samazināšanās tika novērota jau 8. nedēļā. Atmiņas šūnu daudzums sākumā palielinājās, bet pēc tam lēni samazinājās, līdz 52. nedēļai sasniedzot sākotnējos līmeņus.

B limfocītu un IgG koncentrācijas izmaiņas ilgstošas ārstēšanas ar intravenozi ievadītu Benlysta rezultātā pārbaudīja ilgtermiņa, nekontrolētā SLE ārstēšanas pētījuma pagarinājumā. Pēc 7 ar pusi gadus ilgas ārstēšanas (ietverot 72 nedēļu sākotnējo pētījumu) novēroja būtisku un noturīgu dažādu apakškopu B limfocītu skaita samazināšanos, kā rezultātā pēc vairāk nekā 7 gadus ilgas ārstēšanas tika panākta jaunu B limfocītu skaita mediānas samazināšanās par 87 %, atmiņas B limfocītu skaita

mediānas samazināšanās par 67 %, aktivēto B limfocītu skaita mediānas samazināšanās par 99 %, kā arī plazmas šūnu skaita mediānas samazināšanās par 92 %. IgG koncentrācijas pazemināšanās mediāna pēc aptuveni 7 gadiem bija 28 %, un 1,6 % pētāmo personu IgG koncentrācija pazeminājās zem 400 mg/dl. Pētījuma gaitā ziņotais BP biežums kopumā saglabājās stabils vai samazinājās.

Pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu pēc ārstēšanas ar Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi) vai placebo serumā paaugstinājās IgG līmenis, un tas bija saistīts ar proteinūrijas mazināšanos. Salīdzinājumā ar placebo Benlysta grupas pacientu serumā tika novērota mazāk izteikta IgG līmeņa paaugstināšanās, kā tas bija paredzams, ņemot vērā zināmo belimumaba darbības mehānismu. 104. nedēļā IgG sākotnējā līmeņa procentuālās paaugstināšanās mediāna bija 17 % Benlysta un 37 % placebo grupā. Novērotā autoantivielu līmeņa pazemināšanās, komplementa līmeņa paaugstināšanās un cirkulējošo B šūnu kopējā skaita un dažādu cirkulējošo apakšgrupu B šūnu skaita samazināšanās bija līdzīga kā SLE pētījumos.

Vienā pētījumā par zāļu intravenozu ievadīšanu pediatriem pacientiem ar SLE (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) un vienā pētījumā par zāļu subkutānu ievadīšanu pediatriem pacientiem ar SLE (vecumā no 10 līdz 17 gadiem), farmakodinamiskā atbildes reakcija atbilda par pieaugušajiem iegūtajiem datiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Subkutānas ievadīšanas pētījumā, kurā tika pārbaudīti vairāk nekā 550 pieaugušu SLE pacientu seruma paraugi, anti-belimumaba antivielas netika konstatētas ne ārstēšanas ar 200 mg belimumaba subkutāni laikā, ne pēc tās beigām. Pētījumā par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu, kura laikā 224 pieauguši pacienti intravenozi saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, netika atklātas antivielas pret belimumabu.

Vienā pētījumā par zāļu intravenozu ievadīšanu 6-17 gadus veciem pediatriem pacientiem ar SLE (n = 53) un vienā pētījumā par zāļu subkutānu ievadīšanu 10-17 gadus veciem pediatriem pacientiem ar SLE (n = 25), nevienam no pacientiem neveidojās antivielas pret belimumabu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

SLE

Subkutāna injekcija

Subkutāni ievadīta Benlysta efektivitāti vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā III fāzes pētījumā (HGS1006-C1115; BEL112341) 836 pieaugušiem pacientiem ar klīnisku SLE diagnozi atbilstoši Amerikas Reimatologu kolēģijas klasifikācijas kritērijiem. Pētījumam piemērotajiem pacientiem bija aktīva SLE slimība, kas definēta kā *SELENA-SLEDAI* (*SELENA* = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* (Estrogēnu drošums sistēmiskas sarkanās vilkēdes gadījumā, valsts novērtējums); *SLEDAI* = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Sistēmiskas sarkanās vilkēdes slimības aktivitātes indekss)) punktu skaits ≥ 8 un pozitīvs anti-nukleāro antivielu (ANA jeb anti-dsDNS) pārbaudes rezultāts (ANA titrs $\geq 1:80$ un/ vai pozitīvas anti-dsDNS antivielas [≥ 30 vienības/ml]) skrīninga laikā. Pacienti saņēma stabilu SLE terapijas shēmu (standarta aprūpi), kas ietvēra šādus līdzekļus (atsevišķi vai kombinācijā): kortikosteroīdi, pretmalārijas līdzekļi, NPL vai citi imūnsupresanti. Pacientus no pētījuma izslēdza, ja viņiem bija smaga aktīva centrālās nervu sistēmas (CNS) vilkēde vai smags aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts.

Šo pētījumu veica ASV, Dienvidamerikā, Eiropā un Āzijā. Pacientu vecuma mediāna bija 37 gadi (intervāls: no 18 līdz 77 gadiem), un lielākā daļa (94 %) bija sievietes. Lietotās pamatterapijas zāles bija kortikosteroīdi (86 %; $> 7,5$ mg/dienā prednizona ekvivalenta 60 %), imūnsupresanti (46 %) un pretmalārijas līdzekļi (69 %). Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu 200 mg belimumaba vai placebo subkutāni vienu reizi nedēļā 52 nedēļas.

Pētījuma sākumā 62,2 % pacientu bija augsta slimības aktivitāte (*SELENA-SLEDAI* skalas punktu skaits ≥ 10), 88 % pacientu bija skartas galvenokārt gļotādas un āda, 78 % - skeleta un muskuļu sistēma, 8 % - asinsrades sistēma, 12 % - nieres un 8 % - asinsvadi).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts mērķa kritērijs (SLE atbildes reakcijas indekss), kas definēja atbildes reakciju kā atbilstību visiem turpmāk minētajiem kritērijiem 52. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu:

- *SELENA-SLEDAI* punktu skaita samazināšanās par ≥ 4 punktiem un
- nav jaunu A kategorijas punktu pēc *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)* skalas vai ir 2 jauni B kategorijas punkti, un
- nav pasliktināšanās Ārstu vispārējā novērtējuma (*Physician's Global Assessment; PGA*) punktu skaitā (palielināšanās par $< 0,30$ punktiem).

Ar SLE atbildes reakcijas indeksu vērtē SLE slimības aktivitātes samazināšanos bez kādas orgānu sistēmas darbības vai pacienta vispārējā stāvokļa pasliktināšanās.

1. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā

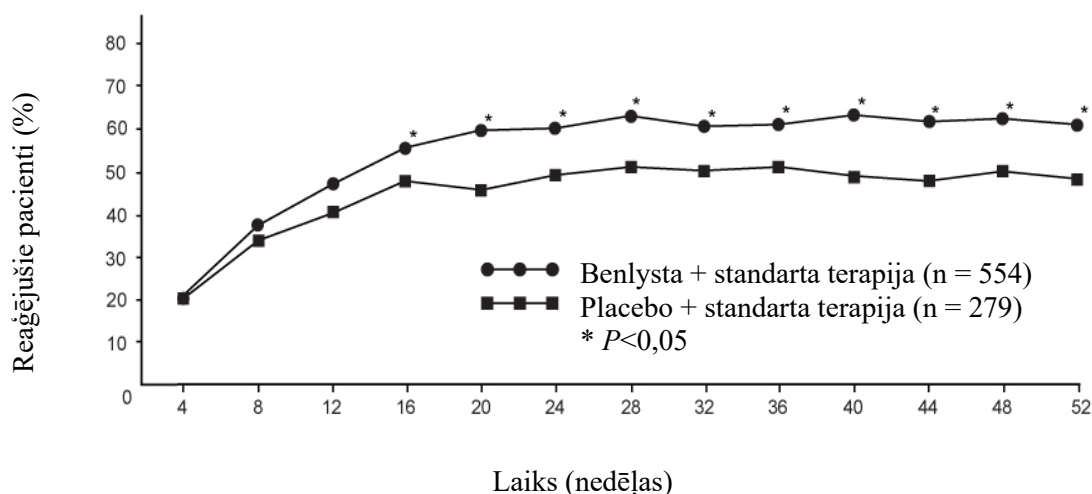
Atbildes reakcija ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg reizi nedēļā (n = 554)
SLE atbildes reakcijas indekss	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo		12,98 %
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,68 (1,25; 2,25)
SLE atbildes reakcijas indeksa komponenti		
Pacientu procentuālais īpatsvars ar <i>SELENA-SLEDAI</i> samazināšanos par ≥ 4 punktiem	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Pacientu procentuālais īpatsvars bez <i>BILAG</i> indeksa pasliktināšanās	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Pacientu procentuālais īpatsvars bez <i>PGA</i> pasliktināšanās	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ No analīzēm tika izslēgtas visas pētāmās personas, par kurām pētījuma sākumā nebija iegūti kāda komponenta vērtēšanas rezultāti (viens placebo un divas Benlysta grupā).

² Visi pacienti saņēma standarta terapiju.

Atšķirības starp terapijas grupām kļuva redzamas līdz 16. nedēļai un saglabājās līdz 52. nedēļai (1. attēls).

1. attēls. Pacientu ar SLE ARI īpatsvars katrā vizītē



SLE uzliesmojumu definēja, pamatojoties uz modificētu *SELENA-SLEDAI* SLE uzliesmojuma indeksu. Benlysta lietotāju grupā pirmā uzliesmojuma risks 52 novērošanas nedēļu laikā samazinājās par 22 %, salīdzinot ar placebo lietotāju grupu (risika attiecība = 0,78, $p = 0,0061$). Laika mediāna līdz pirmajam uzliesmojumam pacientiem, kuriem radās uzliesmojumi, Benlysta lietotājiem bija lielāka nekā placebo lietotājiem (190 dienas un 141 diena). Smagus uzliesmojumus 52 novērošanas nedēļu laikā novēroja 10,6 % pacientu Benlysta grupā salīdzinājumā ar 18,2 % pacientu lietotāju placebo grupā (novērotā atšķirība starp terapijas grupām = -7,6 %). Smaga uzliesmojuma risks 52 novērošanas nedēļu laikā grupā, kas saņēma Benlysta, bija par 49 % mazāks nekā grupā, kas saņēma placebo (risika attiecība = 0,51, $p = 0,004$). Laika mediāna līdz pirmajam smagajam uzliesmojumam pacientiem, kuriem bija smags uzliesmojums, Benlysta lietotājiem bija lielāka nekā placebo lietotājiem (171 diena, salīdzinot ar 118 dienām).

To pacientu procentuālais daudzums, kas pētījuma sākumā saņēma > 7,5 mg prednizona (vai tam līdzvērtīga līdzekļa) dienā un kuru vidējā kortikosteroīdu deva laikā no 40. līdz 52. nedēļai tika samazināta par vismaz 25 %, līdz devai, kas atbilst ≤ 7,5 mg prednizona dienā, bija 18,2 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 11,9 % grupā, kas saņēma placebo ($p = 0,0732$).

Benlysta lietotājiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, konstatēja nespēka mazināšanos, vērtējot pēc *FACIT* nespēka skalas. Koriģētā vidējā skalas punktu skaita izmaiņa 52. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, lietojot Benlysta, bija nozīmīgi lielāka, nekā lietojot placebo (4,4 salīdzinājumā ar 2,7, $p = 0,0130$).

Primārā mērķa kritērija analīze apakšgrupās pierādīja, ka lielāko ieguvumu novēroja pacientiem ar lielāku slimības aktivitāti pētījuma sākumā, tai skaitā pacientiem ar *SELENA-SLEDAI* punktu skaitu ≥ 10 vai pacientiem, kuriem slimības kontrolei nepieciešami steroīdi vai pacientiem ar zemu komplementa līmeni.

Turklāt novēroja, ka iepriekš identificēta seroloģiski aktīvā grupa, pacienti ar zemu komplementa līmeni un pozitīvu anti-dsDNA antivielu rādītāju pētījuma sākumā, arī uzrādīja intensīvāku atbildes reakciju; rezultātus šajā grupā ar augstāku slimības aktivitāti skatīt 2. tabulā.

2. tabula. Pacienti ar zemu komplementa līmeni un pozitīvu anti-dsDNS antivielu rādītāju pētījuma sākumā

Apakšgrupa	Pozitīvs anti-dsDNS antivielu rādītājs UN zems komplementa līmenis	
	Placebo	Benlysta 200 mg nedēļā
SLE ARI atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p = 0,0014)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		17,41
Smagi uzliesmojumi 52 nedēļu laikā	(n = 108)	(n = 248)
Pacienti ar smagu uzliesmojumu (%)	31,5	14,1
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		17,4
Laiks līdz smagam uzliesmojumam [riska attiecība (95 % TI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p < 0,0001)
Prednizona devas samazinājums par ≥ 25 % no sākotnējās, līdz $\leq 7,5$ mg dienā laika posmā no 24. līdz 52. nedēļai ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		9,3
<i>FACIT</i> nespēka skalas punktu skaita uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai (vidējais)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (atšķirības mediāna)		2,1

¹No SRI atbildes reakcijas sastopamības analīzes 52. nedēļā tika izslēgtas visas pētāmās personas, par kurām trūka sākotnējās vērtēšanas datu (divas Benlysta grupā).

²Pacientiem ar sākotnējo prednizona devu pētījuma sākumā > 7,5 mg dienā.

Vienlaikus ar vienu rituksimaba lietošanas ciklu lietota Benlysta efektivitāte un drošums ir pētīts 104 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā BLISS-BELIEVE, kurā bija iekļauti 292 pacienti. Primārais mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku īpatsvars 52. nedēļā, kuru slimības stāvokļa kontrole definēta kā ≤ 2 punkti pēc SLEDAI-2K un bija sasniegta, neizmantojot imūnsupresantus un izmantojot kortikosteroīdus, kuru prednizonam ekvivalentā dienas deva bija ≤ 5 mg. Minēto sasniedza 19,4 % (n = 28/144) ar Benlysta un rituksimaba kombināciju ārstēto pacientu un 16,7 % (n = 12/72) ar Benlysta un placebo kombināciju ārstēto pacientu (izredžu attiecība 1,27, 95 % TI 0,60, 2,71; p = 0,5342). Ar Benlysta un rituksimaba kombināciju ārstētajiem pacientiem nevēlamas blakusparādības (91,7 % pret 87,5 % gadījumu), nopietnas nevēlamas blakusparādības (22,2 % pret 13,9 % gadījumu) un nopietnas infekcijas (9,0 % pret 2,8 % gadījumu) tika novērotas biežāk nekā ar Benlysta un placebo kombināciju ārstētajiem pacientiem.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Subkutānas injekcijas

Subkutāni lietotu Benlysta 200 mg devu efektivitāti un drošumu pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu pamato dati par intravenozi lietotām Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas devām, kā arī farmakokinētikas modelēšanas un simulācijas rezultāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

No iepriekš aprakstītā pētījuma par SLE ārstēšanu, Benlysta devas lietojot subkutāni, tika izslēgti pacienti, kuriem bija smags aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts, tomēr šī pētījuma sākumā 12 % pacientu slimība bija skārusi nierēs (pamatojoties uz novērtējumu pēc SELENA SLEDAI indeksa). Ir noticis nākamais pētījums par aktīva vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu.

Intravenozas infūzijas

0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām vienas stundas laikā intravenozi ievadītu Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas devu efektivitāte un drošums ir vērtēts 104 nedēļas ilgā, attiecībā 1:1 randomizētā dubultmaskētā, ar placebo-kontrolētā III fāzes pētījumā (BEL114054) ar 448 pacientiem, kuriem bija aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts. Pacientiem bija noteikta klīniska SLE diagnoze saskaņā ar ACR klasifikācijas kritērijiem, ar biopsijas rezultātiem apstiprināts III, IV un (vai) V pakāpes vilkēdes izraisīts nefrīts, un atlases periodā viņiem bija aktīva nieru slimība, kuras dēļ nepieciešama standartterapija. Standartterapijai tika izmantoti kortikosteroīdi, 0–3 reizes intravenozi ievadot 500–1000 mg metilprednizolona, pēc tam perorāli lietojot 0,5–1 mg/kg prednizona. Kopējā dienas deva bija ≤ 60 mg, kas līdz 24. nedēļai tika pakāpeniski samazināta līdz ≤ 10 mg dienā un lietota kopā ar:

- mikofenolāta mofetilu 1–3 g dienā perorāli vai nātrija mikofenolātu 720–2160 mg dienā perorāli indukcijas terapijai un balstterapijai; vai
- ciklofosfamīdu 500 mg intravenozi, ik pēc divām nedēļām izdarot sešas infūzijas indukcijas terapijai, un pēc tam balstterapijai perorāli lietojot azatioprīnu, kura mērķa dienas deva bija 2 mg/kg.

Šis pētījums notika Āzijā, Ziemeļamerikā, Dienvidamerikā un Eiropā. Pacientu vecuma mediāna bija 31 gads (18–77 gadi), un lielākā daļa (88 %) dalībnieku bija sievietes.

Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija primārā efektivitāti raksturojošā nieru atbildes reakcija (PERR) 104. nedēļā, kas definēta kā 100. nedēļā novērota un 104. nedēļā ar atkārtotiem izmeklējumu rezultātiem pēc šādiem rādītājiem apstiprināta atbildes reakcija: olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) un aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) ≥ 60 ml/min/1,73 m² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 20 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma.

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija:

- pilnīga nieru atbildes reakcija (CRR), kas definēta kā 100. nedēļā novērota un 104. nedēļā ar atkārtotiem izmeklējumu rezultātiem pēc šādiem rādītājiem apstiprināta atbildes reakcija: uPCR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) un aGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 10 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma;
- PERR 52. nedēļā;
- laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei (ar nierēm saistītās patoloģijas ir definētas kā pirmais gadījums, kad attīstījusies nieru slimība terminālā stadijā, ir dubultoies kreatinīna līmenis serumā, nieru darbības pasliktināšanās (definēta kā pastiprināta proteinūrija un (vai) nieru darbības traucējumi) vai kad nieru slimības dēļ pacienti bija saņēmuši pētījuma laikā aizliegtas zāles).

Saistībā ar mērķa kritērijiem PERR un CRR steroīdu dienas devām no 24. nedēļas bija jābūt samazinātām līdz ≤ 10 mg, lai pacienti būtu uzskatāmi par reaģējošiem uz ārstēšanu. Saistībā ar šiem mērķa kritērijiem pacienti, kuru ārstēšana tika pārtraukta pārāgri, kuri saņēma pētījuma laikā aizliegtas zāles vai pārāgri tika izslēgti no pētījuma, tika uzskatīti par nereaģējošiem uz ārstēšanu.

To pacientu daļa, kuri līdz 104. nedēļai bija sasnieguši PERR, starp Benlysta saņēmējiem pacientiem bija ievērojami lielāka nekā starp placebo saņēmējiem pacientiem. Uz būtisku pacientu stāvokļa uzlabošanu pēc Benlysta lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu norādīja arī sekundāro mērķa kritēriju vērtības (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pieaugušiem pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu

Efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs	Placebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo	Izredžu/riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	p vērtība
PERR 104. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	32,3 %	43,0 %	10,8 %	IA 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR komponenti					
Olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	IA 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
aGFĀ ≥ 60 ml/min/1,73 m ² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 20 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma	50,2 %	57,4 %	7,2 %	IA 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Nav bijusi ārstēšanas neveiksme ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	IA 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR 104. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	19,7 %	30,0 %	10,3 %	IA 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR komponenti					
Olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	IA 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
aGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m ² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 10 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma	39,9 %	46,6 %	6,7 %	IA 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Nav bijusi ārstēšanas neveiksme ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	IA 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR 52. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	35,4 %	46,6 %	11,2 %	IA 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei¹ To pacientu procentuālā daļa, kuriem bijuši gadījumi ²	28,3 %	15,7 %	—		

Laiks līdz gadījumam (riska attiecība 95 % TI)			—	RA 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014
--	--	--	---	-------------------------	--------

¹ Galvenais efektivitātes analīzes rādītājs bija PERR 104. nedēļā, un definētajā testēšanas hierarhijā bija iekļauti tādi rādītāji kā CRR 104. nedēļā, PERR 52. nedēļā un laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei.

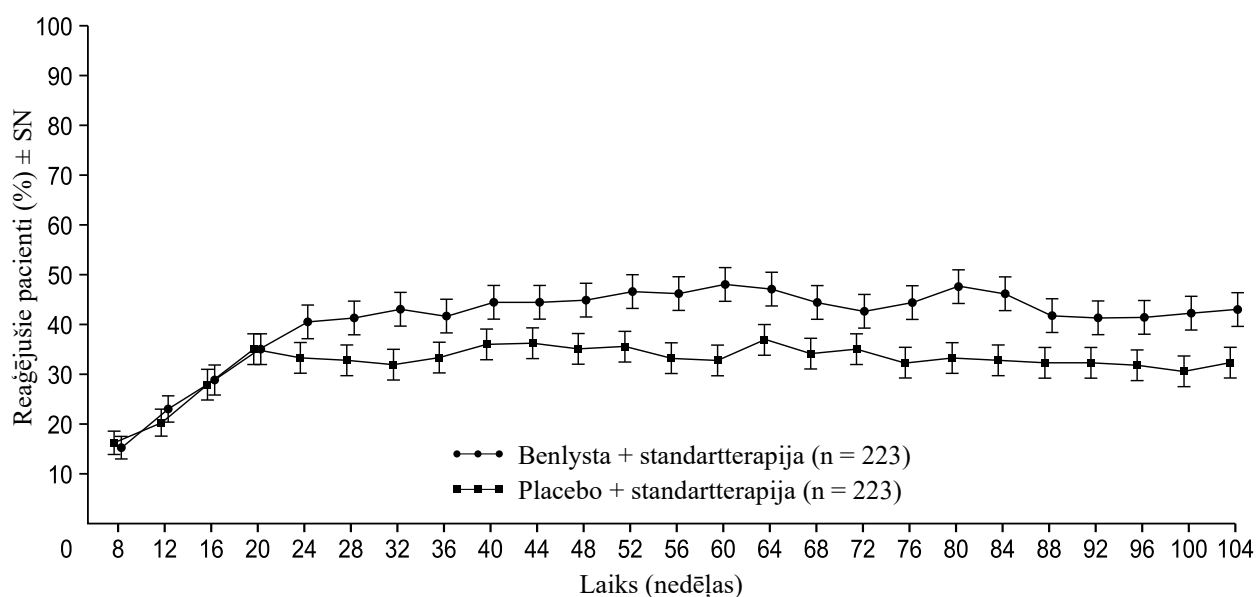
² Pēc tam, kad no analizējamajiem rādītājiem bija izslēgti nāves gadījumi (viens Benlysta un divi placebo grupā), to pacientu procentuālā daļa, kuriem bija ar nierēm saistītu patoloģiju gadījumi, bija 15,2 % Benlysta grupā salīdzinājumā ar 27,4 % placebo grupā (RA = 0,51, 95 % TI 0,34–0,78).

³ Ārstēšanas neveiksme: pacienti ir lietojuši saskaņā ar protokolu aizliegtas zāles.

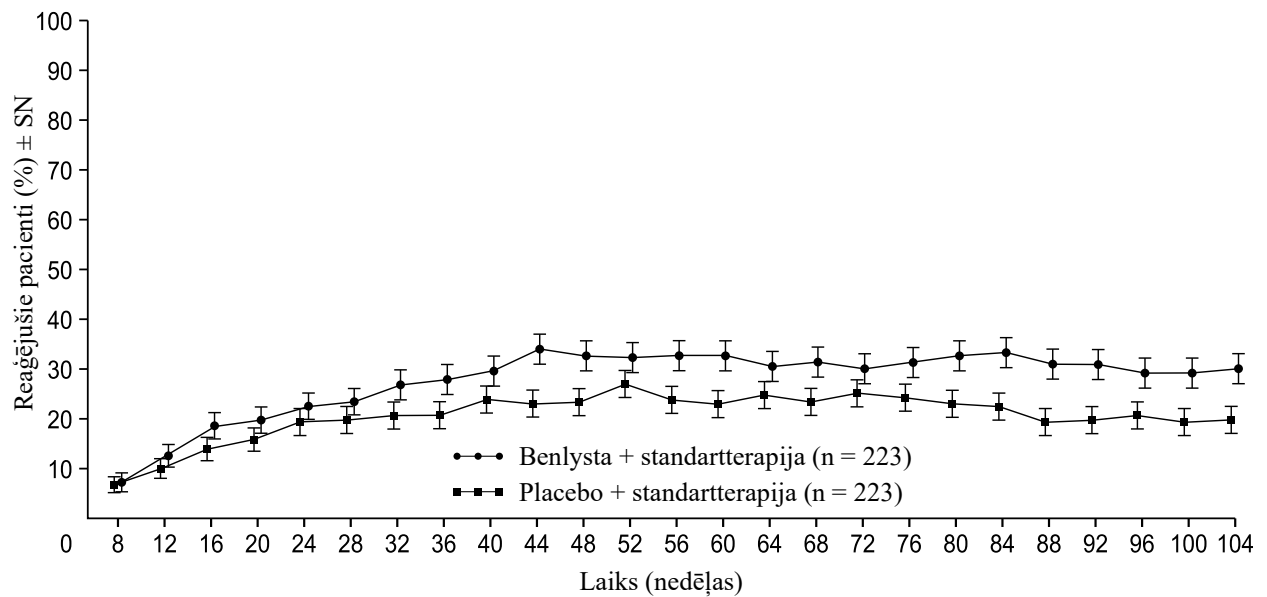
Sākot ar 24. nedēļu, PERR sasniegušo Benlysta saņēmušo pacientu procentuālā daļa bija skaitliski lielāka par placebo saņēmušo pacientu procentuālo daļu, un šī terapeitiskā atšķirība bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Sākot ar 12. nedēļu, CRR sasniegušo Benlysta saņēmušo pacientu procentuālā daļa bija skaitliski lielāka par placebo saņēmušo pacientu procentuālo daļu, un šī skaitliskā atšķirība bija saglabājusies līdz 104. nedēļai (skatīt 2. attēlu).

2. attēls. Atbildes reakcijas sastopamība pieaugušajiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu atkarībā no vizītes

Primārā efektivitāti raksturojošā nieru atbildes reakcija (PERR)

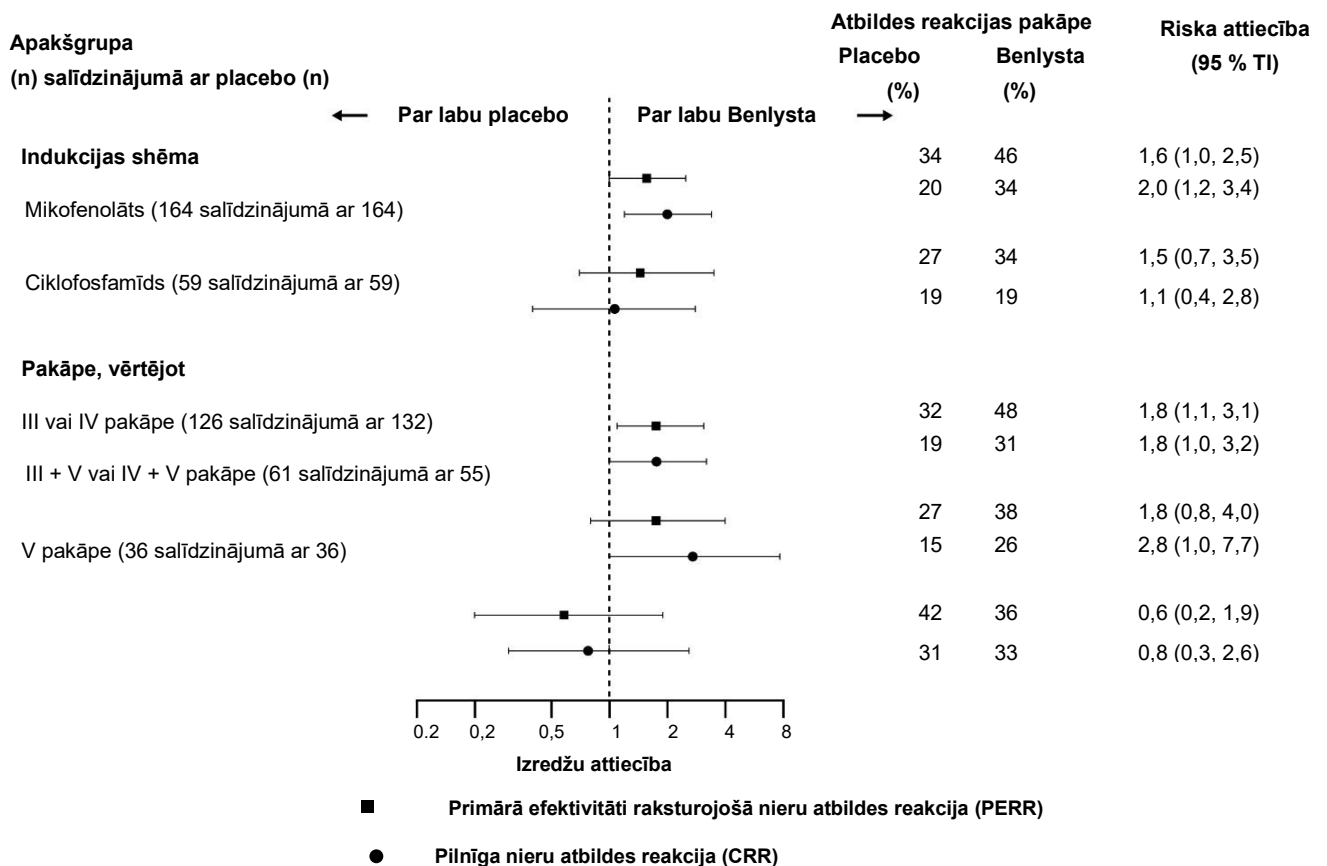


Pilnīga nieru atbildes reakcija (CRR)



Aprakstošajai apakšgrupu analīzei izmantotie galvenie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji PERR un CRR tika pārbaudīti, izmantojot indukcijas terapijas shēmu (lietojot mikofenolātu vai ciklofosfamīdu) un biopsijas rezultātus (III vai IV pakāpe, III + V pakāpe, IV + V pakāpe vai V pakāpe; skatīt 3. attēlu).

3. attēls. Dažādās apakšgrupās 104. nedēļā novērotā PERR un CRR izredžu attiecība



Vecums un rase

Vecums

Placebo kontrolētos pētījumos starp ≥ 65 gadus veciem pacientiem ar SLE, kuriem Benlysta tika ievadīts intravenozi vai subkutāni, un vispārējo pētījumu populāciju efektivitātes un drošuma atšķirības netika novērotas, taču to pacientu skaits, kuru vecums bija ≥ 65 gadi (62 pacienti efektivitātes un 219 pacienti drošuma novērtēšanai), nav pietiekams, lai noskaidrotu, vai šīs vecuma grupas pacientu un gados jaunāku pacientu atbildes reakcijas atšķiras.

Melnās rases pacienti

Placebo kontrolētos pētījumos par subkutānu Benlysta ievadīšanu iesaistīto melnās rases pacientu skaits bija pārāk mazs, lai izdarītu nozīmīgus secinājumus par rases ietekmi uz klīniskiem iznākumiem.

Benlysta drošums un efektivitāte pēc intravenozas ievadīšanas ir pētīta melnās rases pacientiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti Benlysta 120 mg un 400 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

SLE

Subkutānas injekcijas

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē pediatriem pacientiem nav pētīts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Benlysta 200 mg šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircē drošumu un efektivitāti pēc subkutānas ievadīšanas pediatriem pacientiem ar aktīvu SLE vecumā no 5 līdz < 18 gadiem apstiprina populācijas farmakokinētikas modelis un simulācija, integrējot datus, kas iegūti atklātā farmakokinētikas pētījumā par 25 pediatriem pacientiem ar aktīvu SLE, kuriem Benlysta ievadīja subkutāni (200908), un turpmāk aprakstītajā pētījumā par pediatriem pacientiem ar aktīvu SLE, kuriem Benlysta ievadīja intravenozi (PLUTO) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Intravenozas infūzijas

Benlysta drošums un efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pētījumā (PLUTO) 93 pediatriem pacientiem ar klīniski diagnosticētu SLE atbilstoši ACR klasifikācijas kritērijiem. Pacientiem bija aktīva SLE, kas definēta kā *SELENA-SLEDAI* skalas punktu skaits ≥ 6 un pozitīvs rezultāts autoantivielu testā atlases laikā, kā aprakstīts ar pieaugušajiem veiktajos pētījumos. Pacienti saņēma stabilu SLE terapijas shēmu (standarta aprūpi), un pētījuma iekļaušanas kritēriji bija līdzīgi kā pieaugušo pētījumos. Šajā pētījumā netika iesaistīti pacienti, kuriem bija smags aktīvs ar vilkēdi saistīts nefrīts, smaga aktīva CNS vilkēde, primārs imūndeficīts, IgA deficīts vai akūta vai hroniska infekcija, kuras gadījumā vajadzīga terapija. Šis pētījums tika veikts ASV, Dienvidamerikā, Eiropā un Āzijā. Pacientu vecuma mediāna bija 15 gadi (diapazons no 6 līdz 17 gadiem). Bērniem no 5 līdz 11 gadu vecumam ($n = 13$) vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā bija robežās no 4 līdz 13, bet bērniem no 12 līdz 17 gadu vecumam ($n = 79$) vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā bija no 4 līdz 20. Lielākā daļa (94,6 %) pacientu bija sievietes. Pētījuma jauda nebija pietiekama statistisku salīdzinājumu veikšanai, un visi dati ir aprakstoši.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija SLE atbildes reakcijas indekss (*SLE Responder Index*; SRI) 52. nedēļā, kā aprakstīts ar pieaugušajiem veiktajos intravenozās lietošanas pētījumos. SRI atbildes reakciju sasniegušo pediatriko pacientu īpatsvars Benlysta lietotāju vidū bija lielāks nekā placebo grupā. Atbildes reakcija attiecībā uz mērķa kritērija atsevišķajiem elementiem bija tāda pati kā attiecībā uz SRI (4. tabula).

4. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs pediatriiskajā populācijā 52. nedēļā

Atbildes reakcija¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE atbildes reakcijas indekss (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE atbildes reakcijas indeksa komponenti		
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem <i>SELENA-SLEDAI</i> samazinājās par ≥ 4 punktiem (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,62 (0,69; 3,78)
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem nepalielinājās <i>BILAG</i> indekss (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,96 (0,77; 4,97)
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem nepalielinājās <i>PGA</i> (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ No analīzēm tika izslēgtas visas pētāmās personas, par kurām pētījuma sākumā nebija iegūti kāda komponenta vērtēšanas rezultāti (viena placebo grupā).

Pacientiem ar smagu uzliesmojumu pirmā smagā uzliesmojuma pētījuma dienas mediāna bija 150 dienas Benlysta grupā un 113 dienas placebo grupā. Novērošanas 52 nedēļu laikā smags uzliesmojums tika novērots 17,0 % pacientu Benlysta grupā un 35,0 % pacientu placebo grupā (novērotā atšķirība starp terapijas grupām 18,0 %; risku attiecība = 0,36, 95 % TI: 0,15; 0,86). Tas atbilda atradēm intravenozās lietošanas klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Izmantojot Bērnu reimatoloģijas starptautisko klīnisko pētījumu organizācijas/Amerikas Reimatologu kolēģijas (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*; PRINTO/ACR) juvenilās SLE atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijus, Benlysta grupā uzlabojumu novēroja lielākai pediatriisko pacientu proporcionālai daļai nekā placebo grupā (5. tabula).

5. tabula. PRINTO/ACR atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā

	To pacientu proporcionālais daudzums, kuriem jebkuri 2 no 5 komponentiem ¹ ir uzlabojušies par vismaz 50 %, un ne vairāk kā viens no pārējiem komponentiem ir pasliktinājies par vairāk nekā 30 %		To pacientu proporcionālais daudzums, kuriem 3 no 5 komponentiem ¹ ir uzlabojušies par vismaz 30 %, un ne vairāk kā viens no pārējiem komponentiem ir pasliktinājies par vairāk nekā 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Atbildes reakcija, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo		25,38		25,33
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pieci PRINTO/ACR komponenti bija šādu rādītāju procentuālās izmaiņas 52. nedēļā: Vecāku sniegtais vispārējais novērtējums (vecāku GA), PGA, vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā, 24 stundu proteīnūrija un vērtējums Bērnu dzīves kvalitātes anketas – vispārējās pamatskalas (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*; PedsQL GC) fizisko funkciju domēnā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk norādītie subkutāni ievadītu zāļu farmakokinētikas parametri ir noteikti, pamatojoties uz populācijas parametru aprēķiniem 661 pētāmajai personai, tostarp 554 SLE slimniekiem un 107 veselām pētāmām personām, kas saņēma Benlysta subkutāni.

Uzsūkšanās

Benlysta pilnšļircē ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pēc subkutānas ievadīšanas belimumaba biopieejamība bija apmēram 74 %. Līdzsvara stāvokļa iedarbība tika sasniegta pēc apmēram 11 nedēļām pēc subkutānas ievadīšanas. Belimumaba maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) līdzsvara stāvoklī bija 108 µg/ml.

Izkliede

Belimumabs izkļiedējās audos ar līdzsvara koncentrācijas izkļiedes tilpumu apmēram 5 litri.

Biotransformācija

Belimumabs ir olbaltumviela, kuras paredzamais metabolisma ceļš ir sadalīšanās par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm plaši izkļiedētu proteolītisko enzīmu ietekmē. Klasiskie biotransformācijas pētījumi nav veikti.

Eliminācija

Pēc subkutānas ievadīšanas belimumaba terminālais eliminācijas pusperiods bija 18,3 dienas. Sistēmiskais klīrenss bija 204 ml dienā.

Pētījums par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu

Populācijas farmakokinētikas analīze tika veikta 224 pieaugušiem pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri 0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām līdz 104 nedēļām intravenozi saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas. Pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu nieru slimības aktivitātes dēļ belimumaba klīrenss sākumā bija ātrāks par to, kas novērots SLE pētījumos, tomēr pēc 24 nedēļas ilgas ārstēšanas un visā atlikušajā pētījuma periodā belimumaba klīrenss un iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušiem SLE slimniekiem, kuri intravenozi saņēma belimumabu 10 mg/kg ķermeņa masas.

Pamatojoties uz modelēto un simulēto farmakokinētiku populācijā, ir paredzams, ka pieaugušajiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu pēc subkutānas belimumaba 200 mg ievadīšanas reizi nedēļā tā vidējā koncentrācija līdzsvara stāvoklī būs līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri ik pēc četrām nedēļām intravenozi ir saņēmuši belimumabu 10 mg/kg ķermeņa masas.

Īpašas pacientu grupas

Pediatrikā populācija: Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē pediatrikiem pacientiem nav pētīts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Informācija par ar Benlysta 200 mg šķīdumu injekcijām pilnšļircē subkutāni ievadīta belimumaba farmakokinētiskajiem parametriem ir balstīti uz populācijas farmakokinētikas analīzi par 25 pacientiem no 2. fāzes farmakokinētikas pētījuma pediatrikiem pacientiem ar SLE, kuri saņēma belimumabu subkutāni, un 2. fāzes pētījuma pediatrikiem pacientiem ar SLE, kuri saņēma belimumabu intravenozi. Aprēķināts, ka pēc belimumaba 200 mg devas subkutānas ievadīšanas pediatrikiem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem vienu reizi nedēļā (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg), ik pēc 10 dienām (pacientiem ar ķermeņa masu no 30 līdz < 50 kg) vai ik pēc 2 nedēļām (pacientiem ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg) belimumaba vidējā līdzsvara koncentrācija ir līdzīga kā pieaugušām pētāmām personām ar SLE pēc belimumaba 200 mg devas subkutānas ievadīšanas vienu reizi nedēļā un līdzīga kā pediatrikām pētāmām personām ar SLE pēc belimumaba 10 mg/kg ķermeņa masas devas intravenozas ievadīšanas 0., 14. un 28. dienā un turpmāk ar 4 nedēļu starplaiku. Simulētā līdzsvara stāvokļa ģeometriskā vidējā C_{max} , C_{avg} , C_{min} un AUC (aprēķināta devu lietošanas starplaikā) pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg, kuri belimumabu saņem vienu reizi nedēļā, ir attiecīgi 124 $\mu\text{g/ml}$, 109 $\mu\text{g/ml}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ un 834 dienas $\cdot\mu\text{g/ml}$, pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu no 30 līdz < 50 kg, kuri belimumabu saņem ik pēc 10 dienām, attiecīgi 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/ml}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ un 1051 dienas $\cdot\mu\text{g/ml}$, bet pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg, kuri belimumabu saņem ik pēc 2 nedēļām, attiecīgi 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ un 1438 dienas $\cdot\mu\text{g/ml}$.

Gados vecāki cilvēki: Benlysta ir pētīts ierobežotam skaitam gados vecāku pacientu. Vecums neietekmēja belimumaba iedarbību subkutānas ievadīšanas pētījuma populācijas farmakokinētikas analīzē. Tomēr, ņemot vērā ≥ 65 gadus veco pacientu nelielo skaitu, vecuma ietekmi pilnībā nevar izslēgt.

Nieru darbības traucējumi: specifiski pētījumi nieru darbības traucējumu ietekmes novērtēšanai uz belimumaba farmakokinētiku nav veikti. Klīniskās izstrādes laikā Benlysta pētīja ierobežotam skaitam pacientu ar SLE un viegliem (kreatinīna klīrenss $[\text{CrCl}] \geq 60$ un < 90 ml/min), vidēji smagiem ($\text{CrCl} \geq 30$ un < 60 ml/min) un smagiem ($\text{CrCl} \geq 15$ un < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem: 121 pacients ar viegliem nieru darbības traucējumiem un 30 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma Benlysta subkutāni; 770 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem, 261 ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un 14 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma Benlysta intravenozi.

Klīniski būtiska nieru darbības traucējumu radīta sistēmiska klīrensa samazināšanās netika novērota. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi: specifiski pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz belimumaba farmakokinētiku, nav veikti. Tādas IgG1 molekulas, kā belimumabs, katabolizē plaši izkliedētie proteolītiskie enzīmi, kas atrodas arī ārpus aknu audiem, un maz ticams, ka aknu darbības pārmaiņas ietekmēs belimumaba elimināciju.

Ķermeņa masa/ķermeņa masas indekss (KMI)

Ķermeņa masas un KMI ietekme uz belimumaba ekspozīciju pēc subkutānas ievadīšanas pieaugušajiem netika atzīta par klīniski nozīmīgu. Ķermeņa masa būtiski neietekmēja drošumu un efektivitāti. Tādēļ devu pielāgošana pieaugušajiem netiek ieteikta.

Izmantojot populācijas farmakokinētikas modeli, tika noteikta ķermeņa masas ietekme uz belimumaba iedarbību pēc subkutānas ievadīšanas pediatriem pacientiem. Pediatriem pacientiem ar mazāku ķermeņa masu ir mazāks belimumaba klīrenss un mazāks izkļiēdes tilpums, kā rezultātā pastiprinās iedarbība. Lai nodrošinātu, ka belimumaba iedarbība paliek pieņemamās robežās un ir vienāda visā bērnu ķermeņa masu diapazonā, pacientiem ar mazāku ķermeņa masu belimumaba devas tiek lietotas retāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pāreja no intravenozas uz subkutānu ievadīšanu

SLE

Pacientiem ar SLE, kuri pārgāja no 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām uz 200 mg devas subkutānas lietošanas shēmu ar 1 līdz 4 nedēļas garu pārejas intervālu, belimumaba koncentrācija serumā pirms zāļu ievadīšanas pirmās subkutānās devas ievadīšanas brīdī bija ļoti tuva galīgajai zemākajai līdzsvara koncentrācijai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Balstoties uz populācijas farmakokinētikas parametru modelēšanu, belimumaba vidējā līdzsvara koncentrācija pēc 200 mg devas subkutānas ievadīšanas reizi nedēļā (pieaugušiem pacientiem un pediatriem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 50 kg), ik pēc 10 dienām (pediatriem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 līdz < 50 kg) vai ik pēc 2 nedēļām (pediatriem pacientiem vecumā no 5 līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg) bija līdzīga kā pēc 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Pamatojoties uz farmakokinētikas simulāciju populācijā, ir paredzams, ka 1–2 nedēļas pēc pirmo divu devu intravenozas ievadīšanas pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri pāriet no 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas uz 200 mg devas subkutānu ievadīšanu, belimumaba vidējā koncentrācija serumā būs līdzīga tai, kāda novērota pacientiem, kuri ik pēc četrām nedēļām intravenozi saņem devu 10 mg/kg ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Intravenoza un subkutāna lietošana pērtiķiem izraisīja paredzamu perifēro un limfoido audu B limfocītu skaita samazināšanos bez saistītām toksikoloģiskām atradēm.

Reproduktīvie pētījumi ir veikti grūsnām makaka sugas pērtiķu mātītēm, kuras saņēma 150 mg/kg ķermeņa masas belimumaba intravenozas infūzijas veidā (aptuveni 9 reizes lielāka iedarbība par paredzamo maksimālo klīnisko iedarbību cilvēkam) ik pēc 2 nedēļām līdz 21 nedēļai ilgi, un belimumaba terapija nebija saistīta ar tiešu vai netiešu nevēlamu ietekmi attiecībā uz toksisku ietekmi uz mātīti, attīstības toksicitāti vai teratogenitāti.

Ar ārstēšanu saistītās atrades bija tikai paredzamā atgriezeniskā B limfocītu skaita samazināšanās gan mātītēm, gan mazuliem, un atgriezeniska IgM samazināšanās pērtiķu mazuliem. B limfocītu

skaits pēc belimumaba terapijas pārtraukšanas atjaunojās aptuveni 1 gadu pēc dzemdībām pieaugušiem pērtiķiem un līdz 3. dzīves mēnesim pērtiķu mazuļiem; IgM līmenis pērtiķu mazuļiem, kas bija pakļauti belimumaba ietekmei *in utero*, atjaunojās līdz 6 mēnešu vecumam.

Ietekmi uz fertilitāti pērtiķu tēviņiem un mātītēm vērtēja 6 mēnešus ilgos belimumaba atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos, lietojot devas līdz 50 mg/kg ķermeņa masas. Ar ārstēšanu saistītas pārmaiņas tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos dzimumbriedumu sasniegušiem dzīvniekiem nekonstatēja. Neformāls menstruālā cikla novērtējums mātītēm neliecināja par izmaiņām, kas būtu saistītas ar belimumabu.

Tā kā belimumabs ir monoklonāla antivielas, genotoksicitātes pētījumi nav veikti. Kancerogenitātes vai fertilitātes pētījumi (tēviņiem vai mātītēm) nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Arginīna hidrohlorīds
Histidīns
Histidīna monohidrohlorīds
Polisorbāts 80 (E 433)
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav zināma

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Benlysta pilnšļirci temperatūrā līdz 25 °C var uzglabāt līdz 12 stundām. Pilnšļirce jāargā no gaismas un jāiznīcina, ja 12 stundu laikā tā nav izlietota.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml šķīduma I klases stikla šļircē ar fiksētu adatu (nerūsējoša tērauda) un adatas uzgali.

Pieejama iepakojumos pa 1 pilnšļircei un iepakojumos pa 4 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Izsmelšanas instrukcijas Benlysta ievadīšanai zem ādas ar pilnšļirci ir sniegtas lietošanas instrukcijas beigās (skatīt secīgās instrukcijas).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/11/700/006 1 pilnšļirce
EU/1/11/700/007 4 pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 13. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā flakonā ir 120 mg belimumaba (*belimumabum*). Pēc izšķīdināšanas viens mililitrs šķīduma satur 80 mg belimumaba.

Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā flakonā ir 400 mg belimumaba (*belimumabum*). Pēc izšķīdināšanas viens mililitrs šķīduma satur 80 mg belimumaba.

Belimumabs ir cilvēka IgG1λ monoklonāla antivielas, kas iegūta zīdītāju šūnu līnijā (NS0), izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā flakonā ir 0,6 mg polisorbāta 80.

Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā flakonā ir 2,0 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Balts līdz bālgans pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Benlysta ir indicēta kā papildterapijas līdzeklis 5 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem ir aktīva, autoantivielu pozitīva sistēmiska sarkanā vilkēde (*systemic lupus erythematosus*; SLE) ar augstu slimības aktivitātes pakāpi (piemēram, pozitīvs anti-dsDNA antivielu rādītājs un zems komplementa līmenis), saņemot standarta terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Benlysta kombinācijā ar imūnsupresīvu pamatterapiju ir indicēts tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Benlysta jāsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze SLE diagnosticēšanā un ārstēšanā. Benlysta infūzijas jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, kurš ir apmācīts infūziju terapijā.

Benlysta ievadīšana var izraisīt smagas vai dzīvībai bīstamas paaugstinātas jutības reakcijas un ar infūziju saistītas reakcijas. Pacienti ir ziņojuši par akūtas paaugstinātas jutības simptomu rašanos vairākas stundas pēc infūzijas ievadīšanas. Ir novērota arī klīniski nozīmīgu reakciju atkārtošanās pēc sākotnējas atbilstošas simptomu terapijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ Benlysta jāievada apstākļos, kur nekavējoties ir pieejami līdzekļi šādu reakciju novēršanai. Ņemot vērā vēlīnu reakciju iespējamību, pacientiem ieteicams vismaz pēc pirmajām 2 infūzijām palikt ilgstošā (vairāku stundu) medicīniskā uzraudzībā.

Ar Benlysta ārstētajiem pacientiem jābūt informētiem par iespējamo smagas vai dzīvībai bīstamas paaugstinātas jutības reakciju risku un par to iespējamo vēlīno sākumu vai simptomu atkārtošanos. Katrā Benlysta ievadīšanas reizē pacientam jāizsniedz lietošanas instrukcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pirms Benlysta infūzijas var veikt premedikāciju, kas ietver prethistamīna līdzekli kopā ar pretdrudža līdzekli vai bez tā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar SLE vai aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu ieteicamā Benlysta deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas 0., 14. un 28. dienā un pēc tam ar 4 nedēļu starplaikiem. Nepārtraukti jāvērtē pacienta stāvoklis.

Ja pacientiem ar SLE pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas slimības kontrole neuzlabojas, jāapsver Benlysta terapijas pārtraukšana.

Pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu Benlysta jālieto kombinācijā ar kortikosteroīdiem un mikofenolātu vai ciklofosfamīdu indukcijas terapijai vai kombinācijā ar mikofenolātu vai azatioprīnu balstterapijai.

Pāreja no intravenozas uz subkutānu ievadīšanu

SLE

Ja pacienta ar SLE terapija tiek mainīta no Benlysta intravenozas uz subkutānu ievadīšanu, pirmā subkutānā injekcija ir jāievada no 1 līdz 4 nedēļām pēc pēdējās intravenozās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Ja pacientam, kuram ir vilkēdes izraisīts nefrīts, Benlysta intravenoza ievadīšana tiek nomainīta uz subkutānu ievadīšanu, pirmo subkutānās injekcijas 200 mg devu ieteicams ievadīt 1–2 nedēļas pēc pēdējās intravenozās devas. Šāda pāreja var notikt jebkurā laikā pēc tam, kad pacientam ir pabeigta pirmo divu intravenozo devu ievadīšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Dati par ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot Benlysta gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Belimumabs ir pētīts ierobežotam skaitam SLE pacientu ar nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz pieejamo informāciju, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr datu trūkuma dēļ attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Specifiski Benlysta pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošanas nepieciešamība ir maz ticama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

SLE

Ieteicamā Benlysta dozēšanas shēma bērniem no 5 gadu vecuma ir 10 mg/kg ķermeņa masas 0., 14. un 28. dienā un turpmāk ik pēc 4 nedēļām.

Benlysta intravenozas ievadišanas drošums un efektivitāte bērniem līdz 5 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Benlysta drošums un efektivitāte, ievadot intravenozi bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Benlysta ievada intravenozi infūzijas veidā, un pirms ievadišanas zāles jāizšķīdina un jāatšķaida. Norādījumus par zāļu šķīdināšanu, atšķaidīšanu un uzglabāšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Benlysta jāievada 1 stundu ilgās infūzijas veidā.

Benlysta nedrīkst ievadīt intravenozas *bolus* injekcijas veidā.

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija, infūziju var palēnināt vai pārtraukt. Ja pacientam rodas dzīvībai potenciāli bīstama blakusparādība, infūzija nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Benlysta nav pētīts šādās pieaugušo un pediatriko pacientu grupās, un to nav ieteicams lietot šādos gadījumos:

- smaga aktīva centrālās nervu sistēmas vilkēde (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- HIV infekcija;
- B vai C hepatīts anamnēzē vai pašlaik;
- hipogammaglobulinēmija ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$) vai IgA deficīts ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dl}$);
- nozīmīga orgāna vai asinsrades cilmes šūnu/kaulu smadzeņu transplantācija vai nieru transplantācija anamnēzē.

Lietošana vienlaikus ar B limfocītu mērķterapiju

Pieejamie dati neatbalsta vienlaicīgu rituksimaba un Benlysta lietošanu pacientiem ar SLE (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot Benlysta vienlaikus ar citiem B limfocītu mērķterapijas līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstināta jutība

Benlysta lietošana var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas un ar infūziju saistītas reakcijas, kas var būt smagas un ar letālu iznākumu. Ja rodas smaga reakcija, Benlysta ievadīšana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medikamentoza terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Visaugstākais paaugstinātas jutības reakciju risks ir saistīts ar divām pirmajām infūzijām, tomēr šis risks jāņem vērā katrā infūzijas reizē. Augstākam riskam var būt pakļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir alerģija pret vairākām zālēm vai izteikta paaugstināta jutība.

Pirms Benlysta infūzijas var veikt premedikāciju, kas ietver prethistamīna līdzekli kopā ar pretbudžu līdzekli vai bez tā. Pierādījumi, lai noteiktu, vai premedikācija mazina ar infūziju saistīto reakciju biežumu vai smagumu, nav pietiekami.

Klīniskajos pētījumos nopietnas ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstinātas jutības reakcijas radās aptuveni 0,9 % pieaugušo pacientu un ietvēra anafilaktisku reakciju, bradikardiju, hipotensiju, angioedēmu un aizdusu. Ar infūziju saistītas reakcijas biežāk radās pirmo divu infūziju laikā, un turpmāko infūziju laikā tām bija raksturīga tendence mazināties (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir ziņojuši par akūtas paaugstinātas jutības simptomu rašanos vairākas stundas pēc infūzijas ievadīšanas. Ir novērota arī klīniski nozīmīgu reakciju atkārtošanās pēc sākotnējās atbilstošas simptomu terapijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ Benlysta jāievada apstākļos, kur nekavējoties ir pieejami līdzekļi šādu reakciju novēršanai. Ņemot vērā vēlnu reakciju iespējamību, pacientiem ieteicams vismaz pēc pirmajām 2 infūzijām palikt ilgstošā (vairāku stundu) medicīniskā uzraudzībā. Pacienti jāinformē, ka paaugstinātas jutības reakcijas ir iespējamās infūzijas dienā vai vairākas dienas pēc infūzijas, un viņiem jābūt informētiem par iespējamām pazīmēm un simptomiem un par to atkārtošanās iespējamību. Pacienti jānorāda, ka, rodoties jebkuram no šādiem simptomiem, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Katrā Benlysta ievadīšanas reizē pacientam jāizsniedz lietošanas instrukcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Novērotas arī vēlīna tipa, neakūtas paaugstinātas jutības reakcijas, kurām raksturīgi tādi simptomi kā izsitumi, slikta dūša, nogurums, mialģija, galvassāpes un sejas tūska.

Infekcijas

Belimumaba darbības mehānisms pieaugušajiem un bērniem, kuri slimo ar vilkēdi, var paaugstināt infekciju, tai skaitā oportūnisku infekciju, risku, un jaunākiem bērniem šis risks var būt augstāks. Kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju sastopamība Benlysta un placebo grupās bija līdzīga, tomēr letālas infekcijas, piemēram, pneimoniya un sepse, pacientiem, kas saņēma Benlysta, bija biežāk nekā tiem, kas saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver pneimokoku vakcīnas ievadīšana pirms Benlysta terapijas uzsākšanas. Benlysta lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām nopietnām infekcijām (tai skaitā nopietnām hroniskām infekcijām). Ārstiem, apsverot Benlysta lietošanu pacientiem, kuru anamnēzē ir recidivējošas infekcijas, jāievēro piesardzība un rūpīgi jānovērtē, vai paredzamais ieguvums atsvēr risku. Ārstiem jānorāda pacientiem, ka tad, ja rodas infekcijas simptomi, viņiem jāsazinās ar savu veselības aprūpes sniedzēju. Pacienti, kuriem Benlysta terapijas laikā rodas infekcija, rūpīgi jāuzrauga, un attiecībā uz šādiem pacientiem uzmanīgi jālemj par imūnsupresantu (tai skaitā Benlysta) lietošanas pārtraukšanu līdz brīdim, kad būs izārstēta infekcija. Risks, ko rada Benlysta lietošana pacientiem ar aktīvu vai latentu tuberkulozi, nav zināms.

Depresija un pašnāvnieciskums

Kontrolētajos intravenozas un subkutānas lietošanas klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņēma Benlysta, biežāk ziņoja par psihiskiem traucējumiem (depresiju, domām par pašnāvību un uz pašnāvību vērstu uzvedību, tai skaitā pašnāvību) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Benlysta terapijas ārstam jānovērtē pacienta depresijas un pašnāvības risks, ņemot vērā medicīnisko anamnēzi un aktuālo psihisko stāvokli, un pacients jānovēro arī terapijas laikā. Ārstam jāinformē pacients (un, ja nepieciešams, viņa aprūpētāji), ka jaunu psihisku simptomu rašanās vai esošu simptomu pastiprināšanās gadījumā jāsazinās ar ārstējošo ārstu. Pacientiem, kuriem šādi simptomi rodas, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Smagas nevēlamas blakusparādības uz ādas

Saistībā ar Benlysta terapiju ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kas var apdraudēt dzīvību vai būt letālas. Pacienti jāinformē par SJS un TEN pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jānovēro attiecībā uz ādas reakcijām. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, Benlysta lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver iespēja ārstēšanai izmantot citas zāles. Ja Benlysta lietošanas laikā pacientam ir attīstījušies SJS vai TEN, ārstēšanu ar Benlysta šim pacientam nekad nedrīkst atsākt.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Lietojot Benlysta SLE ārstēšanai, ir ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība iespējamiem PML simptomiem, ko pacienti paši var nepamanīt (piemēram, kognitīvu, neiroloģisku vai psihisku traucējumu simptomi un pazīmes). Pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas vai nepastiprinās kāds no šiem simptomiem/pazīmēm, un, ja šādi simptomi/pazīmes ir radušās, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāapsver iespēja nosūtīt pacientu pie neirologa un veikt atbilstošus izmeklējumus PML diagnostikai. Ja rodas aizdomas par PML, uz laiku jāpārtrauc imūnsupresantu, tai skaitā Benlysta, lietošana, līdz PML diagnoze tiek izslēgta. Ja PML diagnoze tiek apstiprināta, imūnsupresantu, tai skaitā Benlysta, lietošana ir pilnībā jāizbeidz.

Imunizācija

Dzīvas vakcīnas nedrīkst ievadīt 30 dienas pirms Benlysta lietošanas vai tās laikā, jo klīniskais drošums nav noteikts. Nav pieejama informācija par sekundāru infekcijas pārņemšanu no cilvēkiem, kas vakcināti ar dzīvām vakcīnām, uz pacientiem, kuri saņem Benlysta.

Darbības mehānisma dēļ belimumabs var ietekmēt atbildes reakciju uz imunizāciju. Tomēr nelielā pētījumā, kurā tika novērtēta atbildes reakcija uz 23-valentu pneimokoku vakcīnu, pacientiem ar SLE, kuri saņēma Benlysta, vispārējā imūnreakcija uz dažādiem serotipiem bija līdzīga, salīdzinot ar pacientiem, kuri vakcinācijas laikā saņēma standarta imūnsupresīvo terapiju. Lai izdarītu secinājumus par reakciju uz citām vakcīnām, dati ir nepietiekami.

Ierobežots datu apjoms liecina, ka Benlysta būtiski neietekmē spēju saglabāt aizsargājošu imūno atbildes reakciju uz imunizāciju, kas veikta pirms Benlysta lietošanas. Papildpētījumā nelielā pacientu grupā, kas iepriekš bija saņēmuši stingumkrampju, pneimokoku vai gripas vakcīnas, tika konstatēta aizsargājošu titru saglabāšanās pēc ārstēšanas ar Benlysta.

Ļaundabīgas slimības un limfoproliferatīvi traucējumi

Imūnmodulējošie līdzekļi, tai skaitā Benlysta, var paaugstināt ļaundabīgas slimības risku. Apsverot Benlysta lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir ļaundabīgs audzējs, vai apsverot ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem izveidojies ļaundabīgs audzējs, ieteicams ievērot piesardzību. Pacienti, kuriem ir diagnosticēts ļaundabīgs jaunveidojums pēdējo 5 gadu laikā, nav pētīti, izņemot pacientus ar ādas bazālo vai plakanšūnu vēzi vai dzemdes kakla vēzi, kas ir pilnībā izoperēti vai atbilstoši ārstēti.

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur polisorbātu 80 (skatīt 2. punktu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Taču Benlysta pulveris koncentrāta pagatavošanai tiek šķīdināts infūziju šķīdumā, kas satur nātriju, tādēļ tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi *in vivo* nav veikti. Noteiktu citokīnu līmeņa paaugstināšanās hroniska iekaisuma gadījumā nomāc dažu CYP450 enzīmu veidošanos. Nav zināms, vai belimumabs var netieši modulēt šādus citokīnus. Nevar izslēgt iespēju, ka belimumabs var netieši samazināt CYP aktivitāti. Uzsākot vai pārtraucot belimumaba terapiju ir jāapsver terapeitiskā kontrole, ja pacienti tiek ārstēti ar CYP substrātiem, kuru terapeitiskais indekss ir šaurs un devas tiek pielāgotas individuāli (piemēram, varfarīnu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm Benlysta terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas reizes jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par Benlysta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. . Papildus paredzamai farmakoloģiskai iedarbībai, t.i., B limfocītu skaita samazinājumam, pētījumi ar pērtiķiem nelielā mēroga veidā netieši nelabvēlīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Benlysta nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Benlysta izdalās cilvēka pienā un vai uzsūcas sistēmiski pēc iekšķīgas lietošanas. Tomēr belimumabs ir konstatēts pērtiķu mātišu pienā pēc tam, kad tika ievadīts 150 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām.

Tā kā mātes antivielas (IgG) izdalās mātes pienā, lēmumu pārtraukt barošanu ar krūti vai Benlysta lietošanu ieteicams pieņemt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par belimumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti dzīvniekiem nav oficiāli pētīta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Belimumaba farmakoloģija neliecina par iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz šādām aktivitātēm. Vērtējot pacienta spēju izpildīt uzdevumus, kuru veikšanai nepieciešamas spriešanas spējas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, ieteicams ņemt vērā pacienta klīnisko stāvokli un Benlysta nevēlamo blakusparādību spektru.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums pieaugušajiem

Belimumaba drošums pacientiem ar SLE ir vērtēts trīs placebo kontrolētos intravenozas lietošanas pirmsreģistrācijas pētījumos un vienā turpmākā reģionālā placebo kontrolētā intravenozas lietošanas pētījumā, vienā placebo kontrolētā subkutānas lietošanas pētījumā, kā arī divos pēcreģistrācijas, placebo kontrolētos intravenozas lietošanas pētījumos. Drošums pacientiem aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu ir vērtēts vienā placebo kontrolētā pētījumā par šo zāļu intravenozu ievadīšanu.

Zemāk tabulā sniegtie dati atspoguļo zāļu iedarbību 674 pacientiem ar SLE no trim pirmsreģistrācijas klīniskiem pētījumiem un 470 pacientiem ar SLE no turpmāka placebo kontrolēta pētījuma, kuriem Benlysta bija ievadīts intravenozi (10 mg/kg ķermeņa masas vienas stundas laikā 0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām līdz 52 nedēļām), un 556 pacientiem ar SLE, kuriem Benlysta tika ievadīts subkutāni (200 mg reizi nedēļā līdz 52 nedēļām). Parādītie dati par drošumu ietver arī datus, kas par dažiem SLE slimniekiem iegūti pēc 52. nedēļas. Šie dati atspoguļo papildu iedarbību uz 224 pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri Benlysta saņēma intravenozi (10 mg/kg ķermeņa masas līdz 104 nedēļām). Ietverti arī dati no pēcreģistrācijas uzraudzības ziņojumiem.

Lielākā daļa pacientu vienlaikus saņēma arī vienu vai vairākus no tālāk minētajiem līdzekļiem SLE ārstēšanai: kortikosteroīdus, imūnmodulējošus līdzekļus, pretmalārijas līdzekļus, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus.

Par blakusparādībām ziņots 84 % ar Benlysta ārstēto pacientu un 87 % ar placebo ārstēto pacientu. Biežāk novērotā blakusparādība (radās ≥ 5 % pacientu ar SLE, kas ārstēti ar Benlysta un standarta aprūpi, un novērota par ≥ 1 % biežāk nekā lietojot placebo) bija nazofaringīts. To pacientu procentuālais īpatsvars, kas pārtrauca ārstēšanos blakusparādību dēļ, bija 7 % ar Benlysta ārstēto un 8 % ar placebo ārstēto pacientu vidū.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (> 5 % pacientu ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri tika ārstēti ar Benlysta un saņēma standartaprūpi) bija augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija un jostas roze. To pacientu daļa, kuru ārstēšana nevēlamo blakusparādību dēļ tika

pārtraukta, bija 12,9 % ar Benlysta ārstēto pacientu grupā un 12,9 % placebo saņēmušo pacientu grupā.

Smagas nevēlamas blakusparādības uz ādas: ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) saistībā ar ārstēšanu ar Benlysta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Izmantotās sastopamības biežuma grupas ir šādas:

ļoti bieži	$\geq 1/10$;
bieži	$\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$;
retāk	$\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$;
reti	$\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$;
nav zināms	nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Norādītais biežums ir lielākais, ko novēroja attiecīgajai zāļu formai.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas ¹	Ļoti bieži	Bakteriālas infekcijas, piem., bronhīts, urīnceļu infekcija
	Bieži	Vīrusu izraisīts gastroenterīts, faringīts, nazofaringīts, vīrusu izraisīta augšējo elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas ²
	Retāk	Anafilaktiska reakcija
	Reti	Vēlīna tipa, neakūtas paaugstinātas jutības reakcijas
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija
	Retāk	Uz pašnāvību vērsta uzvedība, domas par pašnāvību
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Migrēna
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Reakcijas injekcijas vietā ³ , nātrene, izsitumi
	Retāk	Angioedēma
	Nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Sāpes ekstremitātē
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas ² , paaugstināta ķermeņa temperatūra

¹ Sīkāku informāciju skatīt sadaļā “Atsevišķu blakusparādību apraksts” un 4.4. apakšpunkta sadaļā “Infekcijas”.

² “Paaugstinātas jutības reakcijas” ietver terminu grupu, tai skaitā anafilaksi, un var izpausties ar dažādiem simptomiem, tai skaitā ar hipotensiju, angioedēmu, nātreni vai cita veida izsitumiem, niezi un aizdusu. “Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas” ietver terminu grupu un var izpausties ar vairākiem simptomiem, tai skaitā ar bradikardiju, mialģiju, galvassāpēm, izsitumiem, nātreni, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, hipotensiju, hipertensiju, reiboni un artralģiju. Tā kā pazīmes un simptomi var būt līdzīgi, ne vienmēr ir iespējams atšķirt paaugstinātas jutības reakcijas un ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas.

³ Attiecas tikai uz subkutāno zāļu formu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Zemāk sniegtie dati tika apkopoti no trim pirmsreģistrācijas intravenozas lietošanas klīniskajiem pētījumiem (tikai 10 mg/kg ķermeņa masas intravenoza deva) un subkutānā klīniskā pētījuma. Informācija par infekcijām un psihiskiem traucējumiem ietver arī pēcreģistrācijas pētījumā iegūtos datus.

Ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas un paaugstināta jutība: ar infūziju vai injekciju saistītas sistēmiskas reakcijas un paaugstināta jutība parasti tika novērotas ievadīšanas dienā, bet akūtas paaugstinātas jutības reakcijas var rasties arī vairākas dienas pēc devas ievadīšanas. Augstākam riskam var būt pakļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir alerģija pret vairākām zālēm vai izteiktas paaugstinātas jutības reakcijas.

Ar infūziju saistītu reakciju un paaugstinātas jutības reakciju sastopamība pēc intravenozas ievadīšanas 3 dienu laikā pēc infūzijas ievadīšanas, bija attiecīgi 12 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 10 % grupā, kas saņēma placebo; attiecīgi 1,2 % un 0,3 % gadījumu bija nepieciešama pilnīga ārstēšanas pārtraukšana.

Infekcijas: kopējā infekciju sastopamība intravenozas un subkutānas ievadīšanas pirmsreģistrācijas pētījumos par SLE bija 63 % gan ar Benlysta, gan ar placebo ārstēto pacientu vidū. Infekcijas, kas radās vismaz 3 % ar Benlysta ārstēto pacientu un vismaz par 1 % biežāk nekā pacientiem, kas saņēma placebo, bija vīrusu izraisītas augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts un bakteriālas urīnceļu infekcijas. Nopietnas infekcijas radās 5 % pacientu abās grupās - gan Benlysta, gan placebo lietotāju vidū; nopietnas oportūniskas infekcijas radās attiecīgi 0,4 % un 0 % šo pacientu. Infekcijas, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, radās 0,7 % pacientu, kas saņēma Benlysta, un 1,5 % pacientu, kas saņēma placebo. Dažas infekcijas ir bijušas smagas vai letālas.

Informāciju par infekcijām, kas novērotas pediatrikiem pacientiem ar SLE, skatīt turpmāk sadaļā “Pediatriskā populācija”.

Pētījumā par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu pacienti saņēma pamata standartterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu), un kopējā infekciju sastopamība bija 82 % pacientu, kuri saņēma Benlysta, salīdzinājumā ar 76 % pacientu, kuri saņēma placebo. Nopietnas infekcijas radās 13,8 % pacientu, kuri saņēma Benlysta, un 17,0 % pacientu, kuri saņēma placebo. Letālas infekcijas radās 0,9 % pacientu, kuri saņēma Benlysta (diviem no 224 pacientiem), un 0,9 % pacientu, kuri saņēma placebo (diviem no 224 pacientiem).

Randomizētā dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pēcreģistrācijas drošuma pētījumā par SLE (BEL115467), kurā pieaugušajiem tika vērtēta mirstība un specifiskas nevēlamas blakusparādības, nopietnas infekcijas radās 3,7 % pacientu, kas saņēma Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi) salīdzinājumā ar 4,1 % pacientu, kas saņēma placebo. Letālas infekcijas (piemēram, pneimonija un sepse) radās 0,45 % (9 no 2002) pacientu, kas saņēma Benlysta salīdzinājumā ar 0,15 % (3 no 2001) pacientu, kas saņēma placebo, bet attiecīgajās grupās jebkāda cēloņa izraisītas nāves sastopamība bija 0,50 % (10 no 2002) salīdzinājumā ar 0,40 % (8 no 2001) pacientu. Visvairāk letālo infekciju bija pirmajās 20 Benlysta terapijas nedēļās.

Psihiskie traucējumi: pirmsreģistrācijas intravenozas lietošanas klīniskajos pētījumos par nopietnām psihiskām blakusparādībām ziņots 1,2 % (8/674) pacientu ar SLE, kuri saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, un 0,4 % (3/675) pacientu, kuri saņēma placebo. Par nopietnu depresiju tika ziņots 0,6 % (4/674) pacientu, kuri saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, un 0,3 % (2/675) pacientu, kuri saņēma placebo. Benlysta grupā bija divi pašnāvības gadījumi (tai skaitā viens pacients, kurš saņēma Benlysta 1 mg/kg ķermeņa masas devā).

Pēcreģistrācijas pētījumā par nopietnām psihiskām blakusparādībām tika ziņots 1,0 % (20/2002) pacientu ar SLE, kuri saņēma Benlysta, un 0,3 % (6/2001) pacientu, kuri saņēma placebo. Par nopietnu depresiju tika ziņots 0,3 % (7/2002) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un < 0,1 % (1/2001) pacientu, kuri saņēma placebo. Nopietnu pašnāvības domu un uz pašnāvību vērstas uzvedības vai nepašnāvnieciskā nolūkā izdarīta paškaitējuma kopējā sastopamība bija 0,7 % (15/2002) pacientiem, kuri saņēma Benlysta, un 0,2 % (5/2001) pacientiem, kuri saņēma placebo. Nevienā grupā netika ziņots par pašnāvības gadījumu.

No iepriekš minētajiem intravenozas lietošanas pētījumiem par SLE netika izslēgti pacienti ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē.

Subkutānas lietošanas klīniskajā pētījumā par SLE ārstēšanu, kurā netika iekļauti pacienti ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē, par nopietnām psihiskām blakusparādībām tika ziņots 0,2 % (1/556) pacientu, kuri saņēma Benlysta, un nevienam pacientam, kurš lietoja placebo. Nevienā no terapijas grupām nebija nopietnu ar depresiju saistītu blakusparādību vai pašnāvības gadījumu.

Leikopēnija: par leikopēniju kā par nevēlamu blakusparādību ziņots 3 % pacientu grupā, kuriem bija SLE un kuri saņēma Benlysta, un 2 % pacientu grupā, kas saņēma placebo.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi: pacientiem ar aptaukošanos [ķermeņa masas indekss (KMI) > 30 kg/m²] un SLE, kas ārstēti ar intravenozi ievadītu Benlysta, ziņots par relatīvi lielāku sliktas dūšas, vemšanas un caurejas sastopamību salīdzinājumā ar placebo un salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla ķermeņa masa (KMI ≥ 18,5 līdz ≤ 30 kg/m²). Neviens no šiem kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem pacientiem ar aptaukošanos nebija nopietns.

Pediātriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību profils pediātriskiem pacientiem ir noteikts, pamatojoties uz vienu pētījumu, kurā zāles tika ievadītas subkutāni. un uz vienu pētījumu, kurā zāles tika ievadītas intravenozi.

Atklātā 52 nedēļu pētījumā, kurā 25 pediātriski pacienti (vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar SLE saņēma subkutāni ievadītu Benlysta ar līdzīgu iedarbības līmeni kā pieaugušajiem (200 mg ar noteiktu devu ievadīšanas starplaiku atbilstoši ķermeņa masai), vienlaicīgi saņemot citus ārstēšanas līdzekļus, drošuma profils pediātriskiem pacientiem, kuri saņēma Benlysta subkutāni, bija tāds pats, kā zināmais belimumaba drošuma profils.

52 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kurā 53 pacienti ar SLE (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) saņēma Benlysta (intravenozi 10 mg/kg ķermeņa masas 0., 14., 28. dienā un turpmāk – ik pēc 28 dienām, kopā ar citām vienlaicīgi lietotām zālēm), pediātriskajā populācijā no 12 gadu vecuma (n = 43) jauni drošuma signāli netika novēroti. Drošuma dati par bērniem līdz 12 gadu vecumam (n = 10) ir ierobežoti.

Infekcijas

5 līdz 11 gadus vecu pacientu grupa: par infekcijām ziņots 8 no 10 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 3 no 3 pacientiem, kuri saņēma placebo, un par nopietnām infekcijām tika ziņots 1 no 10 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 2 no 3 pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

12 līdz 17 gadus vecu pacientu grupa: par infekcijām tika ziņots 22 no 43 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 25 no 37 pacientiem, kuri saņēma placebo, un par nopietnām infekcijām tika ziņots 3 no 43 pacientiem, kuri saņēma Benlysta intravenozi, un 3 no 37 pacientiem, kuri saņēma placebo. Atklātā pagarinājuma fāzē bija viens letāls infekcijas gadījums pacientam, kurš saņēma Benlysta intravenozi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par Benlysta pārdozēšanu ir ierobežota. Pēc pārdozēšanas novērotās blakusparādības bija līdzīgas zināmajām belimumaba blakusparādībām.

Cilvēkiem intravenozas infūzijas veidā ievadītas līdz 20 mg/kg ķermeņa masas lielas devas – divas devas ar 21 dienas starplaiku, kas neizraisīja blakusparādību sastopamības vai smaguma pakāpes palielināšanos salīdzinājumā ar 1, 4 vai 10 mg/kg ķermeņa masas devu.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc nepieciešamības jālieto balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATK kods: L04AG04

Darbības mehānisms

Belimumabs ir cilvēka IgG1 λ monoklonāla antiViela, kas ir specifiska šķīstošai cilvēka B limfocītu stimulācijas olbaltumvielai (BLyS, sauc arī par BAFF un TNFSF13B). Belimumabs bloķē B limfocītu izdzīvošanas faktora – šķīstošās BLyS - saistīšanos pie tās receptoriem uz B limfocītiem. Belimumabs nesaistās tieši pie B limfocītiem, bet, saistot BLyS, belimumabs nomāc B limfocītu, tai skaitā autoreaktīvo B limfocītu, dzīvotspēju un mazina B limfocītu diferencēšanos par imūnglobulīnus veidojošām plazmas šūnām.

BLyS līmenis pacientiem ar SLE un citām autoimūnām slimībām ir paaugstināts. Pastāv saistība starp BLyS līmeni plazmā un SLE slimības aktivitāti. Relatīvā BLyS līmeņa nozīme SLE patofizioloģijā nav pilnībā noskaidrota.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos, kuros Benlysta ievadīja intravenozi, novēroja biomarkieru pārmaiņas. Pieaugušiem pacientiem ar SLE un hipergammaglobulinēmiju IgG līmeņa normalizēšanos līdz 52. nedēļai novēroja 49 % un 20 % pacientu, kas saņēma attiecīgi Benlysta un placebo.

16 % ar Benlysta ārstēto pacientu, kuriem bija SLE un anti-dsDNS antivielas, līdz 52. nedēļai tās izzuda, salīdzinot ar 7 % pacientu, kas saņēma placebo.

Pacientiem ar SLE un zemu komplementa līmeni C3 un C4 līmeņa normalizēšanos 52. nedēļā novēroja 38 % un 44 % pacientu, kas saņēma Benlysta, un attiecīgi 17 % un 18 % pacientu, kas saņēma placebo.

No antifosfolipīdu antivielām tika noteiktas tikai antikardiolipīna antivielas. Antikardiolipīna IgA antivielām 52. nedēļā novēroja samazināšanos par 37 % ($p = 0,0003$), antikardiolipīna IgG antivielām 52. nedēļā novēroja samazināšanos par 26 % ($p = 0,0324$) un antikardiolipīna IgM antivielām novēroja samazināšanos par 25 % ($p = \text{NS}, 0,46$).

Ilgtermiņa, nekontrolētā pētījuma pagarinājumā novēroja B limfocītu (tai skaitā jaunu, atmiņas un aktivētu B limfocītu un plazmas šūnu) un IgG koncentrācijas izmaiņas pacientiem ar SLE ārstēšanas ar intravenozu belimumabu laikā. Pēc 7 ar pusi gadus ilgas ārstēšanas (ietverot 72 nedēļu sākotnējo pētījumu) novēroja būtisku un noturīgu dažādu apakškopu B limfocītu skaita samazināšanos, kā rezultātā pēc vairāk nekā 7 gadus ilgas ārstēšanas tika panākta jaunu B limfocītu skaita mediānas samazināšanās par 87 %, atmiņas B limfocītu skaita mediānas samazināšanās par 67 %, aktivēto B limfocītu skaita mediānas samazināšanās par 99 %, kā arī plazmas šūnu skaita mediānas samazināšanās par 92 %. IgG koncentrācijas pazemināšanās mediāna pēc aptuveni 7 gadiem bija vidēji 28 %, un 1,6 % pētāmo personu IgG koncentrācija pazeminājās zem 400 mg/dl. Pētījuma gaitā ziņotais BP biežums kopumā saglabājās stabils vai samazinājās.

Pacientiem ar aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu pēc ārstēšanas ar Benlysta (10 mg/kg ķermeņa masas intravenozi) vai placebo serumā paaugstinājās IgG līmenis, un tas bija saistīts ar proteīnūrijas mazināšanos. Salīdzinājumā ar placebo Benlysta grupas pacientu serumā tika novērota mazāk izteikta IgG līmeņa paaugstināšanās, kā tas bija paredzams, ņemot vērā zināmo belimumaba darbības mehānismu. 104. nedēļā IgG sākotnējā līmeņa procentuālās paaugstināšanās mediāna bija 17 % Benlysta un 37 % placebo grupā. Novērotā autoantivielu līmeņa pazemināšanās, komplementa līmeņa paaugstināšanās un cirkulējošo B šūnu kopējā skaita un dažādu cirkulējošo apakšgrupu B šūnu skaita samazināšanās bija līdzīga kā SLE pētījumos.

Vienā pētījumā par zāļu intravenozu ievadīšanu pediatriem pacientiem ar SLE (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) farmakodinamiskā atbildes reakcija atbilda par pieaugušajiem iegūtajiem datiem.

Imūngenitāte

Neitralizējošu antivielu un nespecifisku antivielu pret zālēm (*anti-drug antibody*; ADA) noteikšanas testa jutīgumu ierobežo aktīvo zāļu klātbūtne paņemtajos paraugos. Tādēļ patiesā neitralizējošo antivielu un nespecifisku antivielu pret zālēm veidošanās pētījuma populācijā nav zināma. Divos III fāzes pētījumos ar pieaugušajiem, kuriem bija SLE, 4 no 563 (0,7 %) pacientiem 10 mg/kg ķermeņa masas grupā un 27 no 559 (4,8 %) pacientiem 1 mg/kg ķermeņa masa grupā pastāvīgi konstatēja antivielas pret belimumabu. Starp pacientiem ar SLE un pastāvīgi pozitīvām antivielām III fāzes pētījumos 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) un 1/4 (25 %) pacientiem attiecīgi placebo, 1 mg/kg ķermeņa masas un 10 mg/kg ķermeņa masas grupā radās ar infūziju saistītas reakcijas zāļu lietošanas dienā; šīs ar infūziju saistītās reakcijas visos gadījumos bija nebūtiskas un vieglas vai vidēji smagas pēc smaguma pakāpes. Dažiem pacientiem ar ADA ziņots par nopietnām/smagām blakusparādībām. Ar infūziju saistītu reakciju rādītāji pacientiem ar pastāvīgi pozitīvām antivielām un ADA negatīviem pacientiem bija līdzīgi – 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) un 83/559 (15 %) attiecīgi placebo, 1 mg/kg ķermeņa masas un 10 mg/kg ķermeņa masas grupā.

Pētījumā par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu, kura laikā 224 pieauguši pacienti intravenozi saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, netika atklātas antivielas pret belimumabu.

Vienā pētījumā par zāļu intravenozu ievadīšanu ar pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem (n = 53), kuriem bija SLE, antivielas pret belimumabu neradās nevienam pacientam.

Klīniskā efektivitāte un drošums

SLE

Intravenoza infūzija pieaugušajiem

Intravenozi ievadīta Benlysta efektivitāti vērtēja 2 randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos 1684 pacientiem ar klīnisku SLE diagnozi atbilstoši Amerikas Reimatologu kolēģijas (ACR) klasifikācijas kritērijiem. Pacientiem bija aktīva SLE slimība, kas definēta kā *SELENA-SLEDAI* (SELENA = *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* (Estrogēnu drošums sistēmiskas sarkanās vilkēdes gadījumā, valsts novērtējums);

SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Sistēmiskas sarkanās vilkēdes slimības aktivitātes indekss)) punktu skaits ≥ 6 un pozitīvs anti-nukleāro antivielu (ANA) pārbaudes rezultāts (ANA titrs $\geq 1:80$ un/ vai pozitīvas anti-dsDNS antivielas [≥ 30 vienības/ml]) skrīninga laikā. Pacienti saņēma stabilu SLE terapijas shēmu, kas ietvēra šādus līdzekļus (atsevišķi vai kombinācijā): kortikosteroīdi, pretmalārijas līdzekļi, NPL vai citi imūnsupresanti. Abi pētījumi plānojuma ziņā bija līdzīgi, izņemot to, ka BLISS-76 bija 76 nedēļas ilgs pētījums, bet BLISS-52 bija 52 nedēļas ilgs pētījums. Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs tika vērtēts pēc 52 nedēļām.

Pacientus ar smagu aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu un pacientus ar smagu aktīvu centrālās nervu sistēmas (CNS) vilkēdi izslēdza no pētījuma.

BLISS-76 veica galvenokārt Ziemeļamerikā un Rietumeiropā. Lietotie pamatterapijas līdzekļi bija kortikosteroīdi (76 %; $> 7,5$ mg dienā 46 % gadījumu), imūnsupresanti (56 %) un pretmalārijas līdzekļi (63 %).

BLISS-52 veica Dienvidamerikā, Austrumeiropā, Āzijā un Austrālijā. Lietotie pamatterapijas līdzekļi bija kortikosteroīdi (96 %; $> 7,5$ mg dienā 69 % gadījumu), imūnsupresanti (42 %) un pretmalārijas līdzekļi (67 %).

Pētījuma sākumā 52 % pacientu bija augsta slimības aktivitāte (*SELENA-SLEDAI* skalas punktu skaits ≥ 10), 59 % pacientu bija skartas galvenokārt gļotādas un āda, 60 % - skeleta un muskuļu sistēma, 16 % - asinsrades sistēma, 11 % - nieres un 9 % - asinsvadi (A vai B kategorija pēc *BILAG* skalas pētījuma sākumā).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts mērķa kritērijs (SLE atbildes reakcijas indekss), kas definēja atbildes reakciju kā atbilstību visiem turpmāk minētajiem kritērijiem 52. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu:

- *SELENA-SLEDAI* punktu skaita samazināšanās par ≥ 4 punktiem un
- nav jaunu A kategorijas punktu pēc *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) skalas vai 2 jauni B kategorijas punkti, un
- nav pasliktināšanās Ārstu vispārējā novērtējuma (*Physician's Global Assessment; PGA*) punktu skaitā (palielināšanās par $< 0,30$ punktiem).

Ar SLE atbildes reakcijas indeksu vērtē SLE slimības aktivitātes samazināšanos bez kādas orgānu sistēmas darbības vai pacienta vispārējā stāvokļa pasliktināšanās.

1. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā

Atbildes reakcija	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 un BLISS-52 kopā	
	Placebo ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Placebo ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Placebo ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
SLE atbildes reakcijas indekss	33,8 %	43,2 % (p = 0,021)	43,6 %	57,6 % (p = 0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
SLE atbildes reakcijas indeksa komponenti						
Pacientu procentuālais īpatsvars ar <i>SELENA-SLEDAI</i> samazināšanos par ≥ 4 punktiem	35,6 %	46,9 % (p = 0,006)	46,0 %	58,3 % (p = 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Pacientu procentuālais īpatsvars bez BILAG indeksa pasliktināšanās	65,1 %	69,2 % (p = 0,32)	73,2 %	81,4 % (p = 0,018)	69,2 %	75,5 % (p = 0,019)
Pacientu procentuālais īpatsvars bez PGA pasliktināšanās	62,9 %	69,2 % (p = 0,13)	69,3 %	79,7 % (p = 0,0048)	66,2 %	74,6 % (p = 0,0017)

¹ Visi pacienti saņēma standarta terapiju.

Abu pētījumu apvienotajā analīzē pacientu procentuālais īpatsvars, kas saņēma > 7,5 mg prednizona (vai tam līdzvērtīga līdzekļa) dienā pētījuma sākumā un kuru vidējā kortikosteroīdu deva laikā no 40. līdz 52. nedēļai bija samazināta par vismaz 25 % līdz devai, kas atbilst ≤ 7,5 mg prednizona dienā, bija 17,9 % grupā, kas saņēma Benlysta, un 12,3 % grupā, kas saņēma placebo (p = 0,0451).

SLE uzliesmojumu definēja ar modificētu *SELENA-SLEDAI* SLE uzliesmojuma indeksu. Benlysta apvienotajā grupā laika mediāna līdz pirmajam uzliesmojumam bija lielāka nekā placebo lietotāju grupā (110 dienas salīdzinājumā ar 84 dienām, riska attiecība = 0,84, p = 0,012). Smagus uzliesmojumus 52 novērošanas nedēļu laikā novēroja 15,6 % Benlysta grupā salīdzinājumā ar 23,7 % placebo grupā (novērotā atšķirība terapijas grupām = -8,1 %; riska attiecība = 0,64, p = 0,0011).

Apvienotā analīzē Benlysta lietotājiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, konstatēja nespēka samazināšanos, vērtējot pēc *FACIT* nespēka skalas. Vidējās skalas punktu skaita izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, lietojot Benlysta, bija nozīmīgi lielākas, nekā lietojot placebo (4,70 salīdzinājumā ar 2,46, $p = 0,0006$).

Veicot primārā mērķa kritērija vienfaktora un daudzfaktoru analīzes iepriekš noteiktās apakšgrupās, tika pierādīts, ka lielāko ieguvumu novēroja pacientiem ar augstāku slimības aktivitāti, tai skaitā pacientiem ar *SELENA-SLEDAI* punktu skaitu ≥ 10 vai pacientiem, kuriem slimības kontrolei nepieciešami steroīdi, vai pacientiem ar zemu komplementa līmeni.

Post-hoc analīzē konstatēja apakšgrupas ar izteiktu atbildes reakciju, piemēram, pacienti ar zemu komplementa līmeni un pozitīvu anti-dsDNS antivielu atradi pētījuma sākumā; rezultātus šajā grupā ar augstāku slimības aktivitāti skatīt 2. tabulā. No šiem pacientiem 64,5 % pacientu *SELENA-SLEDAI* skalas punktu skaits pētījuma sākumā bija ≥ 10 .

2. tabula. Pacienti ar zemu komplementa līmeni un pozitīvu anti-dsDNS antivielu rādītāju pētījuma sākumā

Apakšgrupa	Pozitīvs anti-dsDNS antivielu rādītājs UN zems komplementa līmenis	
BLISS-76 un BLISS-52 apvienotie dati	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
SLE ARI atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		19,8
SLE ARI atbildes reakcijas rādītājs (izslēdzot komplementa un anti-dsDNS antivielu izmaiņas) 52. nedēļā (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		17,3
Smagi uzliesmojumi 52 nedēļu laikā		
Pacienti ar smagu uzliesmojumu (%)	29,6	19,0
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		10,6
Laiks līdz smagam uzliesmojumam [riska attiecība (95 % TI)]		0,61 (0,44; 0,85) (p = 0,0038)
Prednizona devas samazinājums par ≥ 25 % no sākotnējās līdz ≤ 7,5 mg dienā laika posmā no 40. līdz 52. nedēļai ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p=0,0964)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		6,3
FACIT nespēka skalas punktu skaita uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai (vidējais)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (vidējo rādītāju atšķirība)		2,21
Tikai BLISS-76 pētījums	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
SLE ARI atbildes reakcijas rādītājs 76. nedēļā (%)	27,5	39,6 (p = 0,0160)
Novērotā atšķirība terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo (%)		12,1

¹ Pacienti ar prednizona devu pētījuma sākumā > 7,5 mg dienā.

Vienlaikus ar vienu rituksimaba lietošanas ciklu lietota Benlysta efektivitāte un drošums ir pētīts 104 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā BLISS-BELIEVE, kurā bija iekļauti 292 pacienti. Primārais mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku īpatsvars 52. nedēļā, kuru slimības stāvokļa kontrole definēta kā ≤ 2 punkti pēc SLEDAI-2K un bija sasniegta, neizmantojot imūnsupresantus un izmantojot kortikosteroīdus, kuru prednizonam ekvivalentā dienas deva bija ≤ 5 mg. Minēto sasniedza 19,4 % (n = 28/144) ar Benlysta un rituksimaba kombināciju ārstēto pacientu un 16,7 % (n = 12/72) ar Benlysta un placebo kombināciju ārstēto pacientu (izredžu attiecība 1,27, 95 % TI 0,60, 2,71; p = 0,5342). Ar Benlysta un rituksimaba

kombināciju ārstētajiem pacientiem nevēlamas blakusparādības (91,7 % pret 87,5 % gadījumu), nopietnas nevēlamas blakusparādības (22,2 % pret 13,9 % gadījumu) un nopietnas infekcijas (9,0 % pret 2,8 % gadījumu) tika novērotas biežāk nekā ar Benlysta un placebo kombināciju ārstētajiem pacientiem.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

No iepriekš aprakstītajiem pētījumiem par SLE ārstēšanu, Benlysta devas ievadot intravenozi, tika izslēgti pacienti, kuriem bija smags vilkēdes izraisīts nefrīts, tomēr šī pētījuma sākumā 11 % pacientu slimība bija skārusi nieres (pamatojoties uz novērtējumu pēc BILAG A vai B indeksa). Ir noticis nākamais pētījums par aktīva vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu.

0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām vienas stundas laikā intravenozi ievadītu Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas devu efektivitāte un drošums ir vērtēts 104 nedēļas ilgā, attiecībā 1:1 randomizētā dubultmaskētā, placebo-kontrolētā III fāzes pētījumā (BEL114054) ar 448 pacientiem, kuriem bija aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts. Pacientiem bija noteikta klīniska SLE diagnoze saskaņā ar ACR klasifikācijas kritērijiem, ar biopsijas rezultātiem apstiprināts III, IV un (vai) V pakāpes vilkēdes izraisīts nefrīts, un atlases periodā viņiem bija aktīva nieru slimība, kurai nepieciešama standartterapija. Standartterapijai tika izmantoti kortikosteroīdi, 0–3 reizes intravenozi ievadot 500–1000 mg metilprednizolona, pēc tam perorāli lietojot 0,5–1 mg/kg prednizona. Kopējā dienas deva bija ≤ 60 mg, kas līdz 24. nedēļai tika pakāpeniski samazināta līdz ≤ 10 mg dienā un lietota kopā ar:

- mikofenolāta mofetilu 1–3 g dienā perorāli vai nātrija mikofenolātu 720–2160 mg dienā perorāli indukcijas terapijai vai balstterapijai; vai
- ciklofosfamīdu 500 mg intravenozi, ik pēc divām nedēļām izdarot sešas infūzijas indukcijas terapijai, un pēc tam balstterapijai perorāli lietojot azatioprīnu, kura mērķa dienas deva bija 2 mg/kg.

Šis pētījums notika Āzijā, Ziemeļamerikā, Dienvidamerikā un Eiropā. Pacientu vecuma mediāna bija 31 gads (18–77 gadi), un lielākā daļa (88 %) dalībnieku bija sievietes.

Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija primārā efektivitāti raksturojošā nieru atbildes reakcija (PERR) 104. nedēļā, kas definēta kā 100. nedēļā novērota un 104. nedēļā ar atkārtotiem izmeklējumu rezultātiem pēc šādiem rādītājiem apstiprināta atbildes reakcija: olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) un aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) ≥ 60 ml/min/1,73 m² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 20 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma.

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija:

- pilnīga nieru atbildes reakcija (CRR), kas definēta kā 100. nedēļā novērota un 104. nedēļā ar atkārtotiem izmeklējumu rezultātiem pēc šādiem rādītājiem apstiprināta atbildes reakcija: uPCR ≤ 500 mg/g (56,8 mg/mmol) un aGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 10 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma.
- PERR 52. nedēļā;
- laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei (ar nierēm saistītās patoloģijas ir definētas kā pirmais gadījums, kad attīstījusies nieru slimība terminālā stadijā, ir dubultojušies kreatinīna līmenis serumā, nieru darbības pasliktināšanās (definēta kā pastiprināta proteinūrija un (vai) nieru darbības traucējumi) vai kad nieru slimības dēļ pacienti bija saņēmuši pētījuma laikā aizliegtas zāles).

Saistībā ar mērķa kritērijiem PERR un CRR steroīdu dienas devām no 24. nedēļas bija jābūt samazinātām līdz ≤ 10 mg, lai pacienti būtu uzskatāmi par reaģējošiem uz ārstēšanu. Saistībā ar šiem mērķa kritērijiem pacienti, kuru ārstēšana tika pārtraukta pārāgrī, kuri saņēma pētījuma laikā aizliegtās zāles vai pārāgrī tika izslēgti no pētījuma, tika uzskatīti par nereaģējošiem uz ārstēšanu.

To pacientu daļa, kuri līdz 104. nedēļai bija sasnieguši PERR, starp Benlysta saņēmušajiem pacientiem bija ievērojami lielāka nekā starp placebo saņēmušajiem pacientiem. Uz būtisku pacientu

stāvokļa uzlabošanos pēc Benlysta lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu norādīja arī sekundāro mērķa kritēriju vērtības (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pieaugušiem pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu

Efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs	Placebo n = 223	Benlysta 10 mg/kg n = 223	Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo	Izredžu/riska attiecība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	p vērtība
R 104. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	32,3 %	43,0 %	10,8 %	IA 1,55 (1,04; 2,32)	0,0311
PERR komponenti					
Olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol)	33,6 %	44,4 %	10,8 %	IA 1,54 (1,04; 2,29)	0,0320
aGFĀ ≥ 60 ml/min/1,73 m ² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 20 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma	50,2 %	57,4 %	7,2 %	IA 1,32 (0,90; 1,94)	0,1599
Nav bijusi ārstēšanas neveiksme ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	IA 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
CRR 104. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	19,7 %	30,0 %	10,3 %	IA 1,74 (1,11; 2,74)	0,0167
CRR komponenti					
Olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā < 500 mg/g (56,8 mg/mmol)	28,7 %	39,5 %	10,8 %	IA 1,58 (1,05; 2,38)	0,0268
aGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m ² vai aGFĀ nesamazināšanās par > 10 % salīdzinājumā ar vērtību pirms slimības uzliesmojuma	39,9 %	46,6 %	6,7 %	IA 1,33 (0,90; 1,96)	0,1539
Nav bijusi ārstēšanas neveiksme ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	IA 1,65 (1,03; 2,63)	0,0364
PERR 52. nedēļā¹ Reaģējušie pacienti	35,4 %	46,6 %	11,2 %	IA 1,59 (1,06; 2,38)	0,0245
Laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei¹ To pacientu procentuālā daļa, kuriem bijuši gadījumi ²	28,3 %	15,7 %	—		
Laiks līdz gadījumam (riska attiecība 95 % TI)			—	RA 0,51 (0,34; 0,77)	0,0014

¹ Galvenais efektivitātes analīzes rādītājs bija PERR 104. nedēļā, un definētajā testēšanas hierarhijā bija iekļauti tādi rādītāji kā CRR 104. nedēļā, PERR 52. nedēļā un laiks līdz nieru patoloģijas gadījumam vai nāvei.

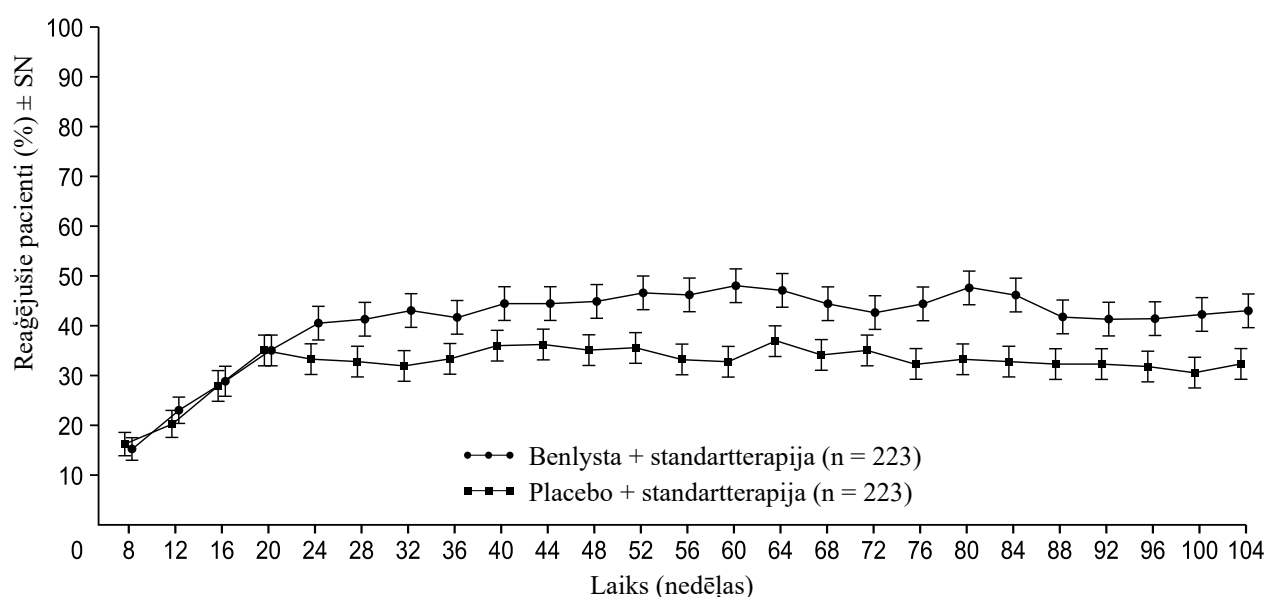
² Pēc tam, kad no analizējamajiem rādītājiem bija izslēgti nāves gadījumi (viens Benlysta un divi placebo grupā), to pacientu procentuālā daļa, kuriem bija ar nierēm saistītu patoloģiju gadījumi, bija 15,2 % Benlysta grupā salīdzinājumā ar 27,4 % placebo grupā (RA = 0,51, 95 % TI 0,34–0,78).

³ Ārstēšanas neveiksme: pacienti ir lietojuši saskaņā ar protokolu aizliegtas zāles.

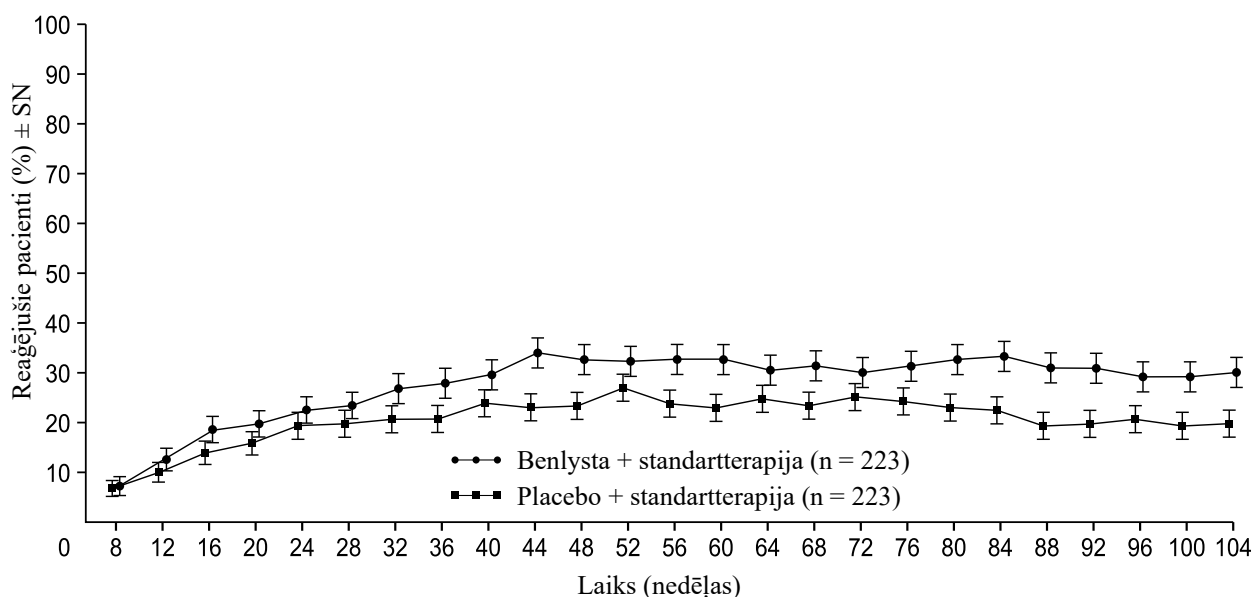
Sākot ar 24. nedēļu, PERR sasniegušo Benlysta saņēmušo pacientu procentuālā daļa bija skaitliski lielāka par placebo saņēmušo pacientu procentuālo daļu, un šī terapeitiskā atšķirība bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Sākot ar 12. nedēļu, CRR sasniegušo Benlysta saņēmušo pacientu procentuālā daļa bija skaitliski lielāka par placebo saņēmušo pacientu procentuālo daļu, un šī skaitliskā atšķirība bija saglabājusies līdz 104. nedēļai (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Atbildes reakcijas sastopamība pieaugušajiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu atkarībā no vizītes

Primārā efektivitāti raksturojošā nieru atbildes reakcija (PERR)

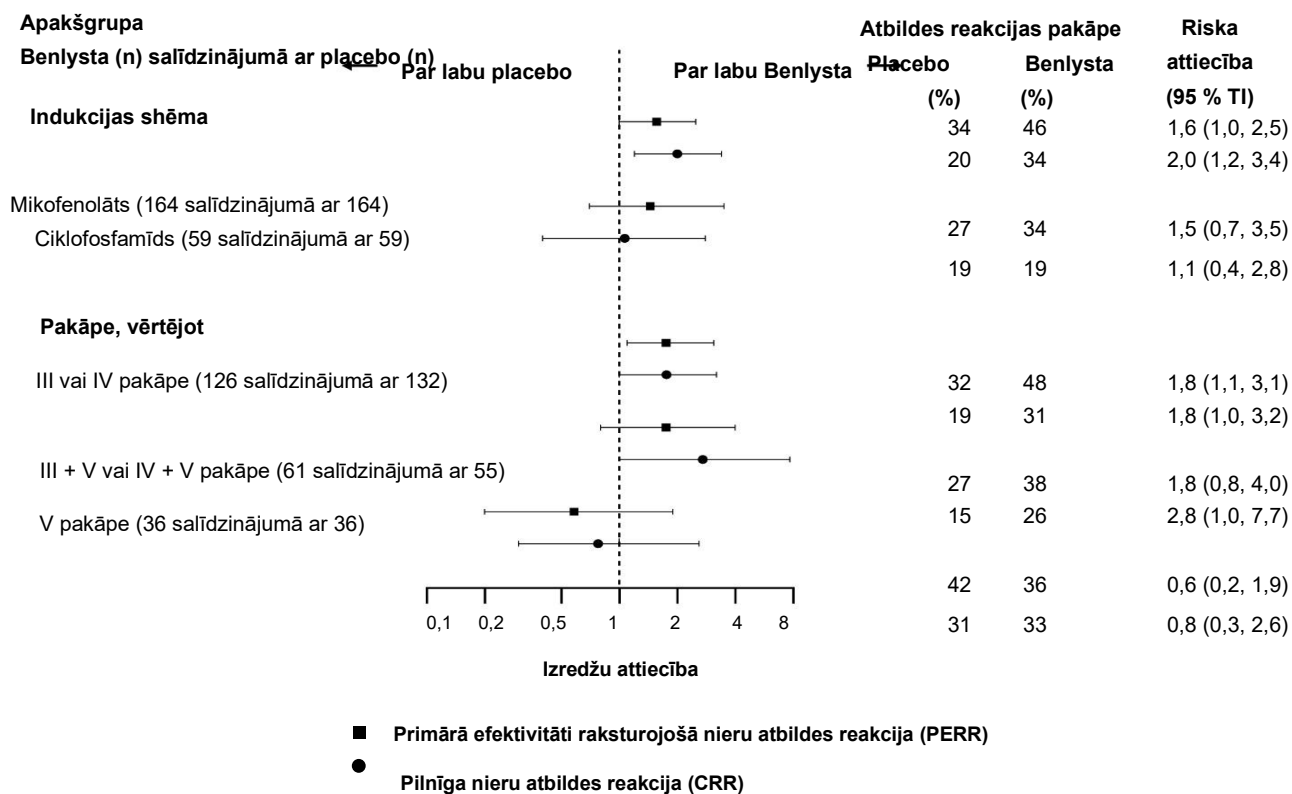


Pilnīga nieru atbildes reakcija (CRR)



Aprakstošajai apakšgrupu analīzei izmantotie galvenie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji PERR un CRR tika pārbaudīti, izmantojot indukcijas terapijas shēmu (lietojot mikofenolātu vai ciklofosfamīdu) un biopsijas rezultātus (III vai IV pakāpe, III + V pakāpe, IV + V pakāpe vai V pakāpe; skatīt 2. attēlu).

2. attēls. Dažādās apakšgrupās 104. nedēļā novērotā PERR un CRR izredžu attiecība



Vecums un rase

Vecums

Placebo kontrolētos pētījumos starp ≥ 65 gadus veciem pacientiem ar SLE, kuriem Benlysta tika ievadīts intravenozi vai subkutāni, un vispārējo pētījumu populāciju efektivitātes un drošuma atšķirības netika novērotas, taču to pacientu skaits, kuru vecums bija ≥ 65 gadi (62 pacienti efektivitātes un 219 pacienti drošuma novērtēšanai), nav pietiekams, lai noskaidrotu, vai šīs vecuma grupas pacientu un gados jaunāku pacientu atbildes reakcijas atšķiras.

Melnās rases pacienti

Melnās rases pacientiem ar SLE Benlysta intravenozi ievadīja randomizētā (2:1), dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā III/IV fāzes pētījumā (EMBRACE). Efektivitāti vērtēja 448 pacientiem. Tādu melnās rases pacientu īpatsvars, kuriem tika sasniegta SRI-S2K atbildes reakcija, Benlysta lietotāju vidū bija lielāks, taču atšķirība nebija statistiski ticama salīdzinājumā ar placebo. Tāpat kā citos pētījumos, melnās rases pacientiem ar augstu slimības aktivitāti (zems komplementa līmenis un pozitīvs anti-dsDNS antivielu noteikšanas rezultāts pētījumā sākumā, $n = 141$) SRI-S2K atbildes reakcija bija 45,1 %, ievadot Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas, salīdzinājumā ar 24,0 %, ievadot placebo (izredžu attiecība 3,00; 95 % TI: 1,35; 6,68).

Pediātriskā populācija

SLE

Benlysta drošums un efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļas ilgā pētījumā (PLUTO) ar 93 pediatriem pacientiem ar klīniski diagnosticētu SLE atbilstoši ACR klasifikācijas kritērijiem. Pacienti bija aktīva SLE, kas definēta kā *SELENA-SLEDAI* skalas punktu skaits ≥ 6 un pozitīvs rezultāts autoantivielu testā atlases laikā, kā aprakstīts ar pieaugušajiem veiktajos pētījumos. Pacienti saņēma stabilu SLE terapijas shēmu (standarta aprūpi), un pētījuma iekļaušanas kritēriji bija līdzīgi kā pieaugušo pētījumos. Šajā pētījumā netika iesaistīti pacienti, kuriem bija smags aktīvs ar vilkēdi saistīts nefrīts, smaga aktīva CNS vilkēde, primārs imūndeficīts, IgA deficīts vai akūta vai hroniska infekcija, kuras gadījumā vajadzīga terapija. Šis pētījums tika veikts ASV, Dienvidamerikā, Eiropā un Āzijā. Pacientu vecuma mediāna bija 15 gadi (diapazons no 6 līdz 17 gadiem). Bērniem no 5 līdz 11 gadu vecumam ($n = 13$) vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā bija robežās no 4 līdz 13, bet bērniem no 12 līdz 17 gadu vecumam ($n = 79$) vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā bija no 4 līdz 20. Lielākā daļa (94,6 %) pacientu bija sievietes. Pētījuma jauda nebija pietiekama statistisku salīdzinājumu veikšanai, un visi dati ir aprakstoši.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija SLE atbildes reakcijas indekss (*SLE Responder Index*; SRI) 52. nedēļā, kā aprakstīts ar pieaugušajiem veiktajos intravenozās lietošanas pētījumos. SRI atbildes reakciju sasniegušo pediatriko pacientu īpatsvars Benlysta lietotāju vidū bija lielāks nekā placebo grupā. Atbildes reakcija attiecībā uz mērķa kritērija atsevišķajiem elementiem bija tāda pati kā attiecībā uz SRI (4. tabula).

4. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs pediatrikajā populācijā 52. nedēļā

Atbildes reakcija ¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE atbildes reakcijas indekss (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,49 (0,64; 3,46)
SLE atbildes reakcijas indeksa komponenti		
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem <i>SELENA-SLEDAI</i> samazinājās par ≥ 4 punktiem (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,62 (0,69; 3,78)
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem nepalielinājās BILAG indekss (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,96 (0,77; 4,97)
To pacientu procentuālais daudzums, kuriem nepalielinājās PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,70 (0,66; 4,39)

¹ No analīzēm tika izslēgtas visas pētāmās personas, par kurām pētījuma sākumā nebija iegūti kāda komponenta vērtēšanas rezultāti (viena placebo grupā).

Pacientiem ar smagu uzliesmojumu pirmā smagā uzliesmojuma pētījuma dienas mediāna bija 150 dienas Benlysta grupā un 113 dienas placebo grupā. Novērošanas 52 nedēļu laikā smags uzliesmojums tika novērots 17,0 % pacientu Benlysta grupā un 35,0 % pacientu placebo grupā (novērotā atšķirība starp terapijas grupām 18,0 %; risku attiecība = 0,36, 95 % TI: 0,15; 0,86). Tas atbilda atradēm intravenozās lietošanas klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Izmantojot Bērnu reimatoloģijas starptautisko klīnisko pētījumu organizācijas/Amerikas Reimatologu kolēģijas (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology*; PRINTO/ACR) juvenilās SLE atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijus,

Benlysta grupā uzlabojumu novēroja lielākai pediatriko pacientu proporcionālai daļai nekā placebo grupā (5. tabula).

5. tabula. PRINTO/ACR atbildes reakcijas rādītājs 52. nedēļā

	To pacientu proporcionālais daudzums, kuriem jebkuri 2 no 5 komponentiem ¹ ir uzlabojušies par vismaz 50 %, un ne vairāk kā viens no pārējiem komponentiem ir pasliktinājies par vairāk nekā 30 %		To pacientu proporcionālais daudzums, kuriem 3 no 5 komponentiem ¹ ir uzlabojušies par vismaz 30 %, un ne vairāk kā viens no pārējiem komponentiem ir pasliktinājies par vairāk nekā 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Atbildes reakcija, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Novērotā atšķirība salīdzinājumā ar placebo		25,38		25,33
Izredžu attiecība (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		2,74 (1,15; 6,54)		2,92 (1,19; 7,17)

¹ Pieci PRINTO/ACR komponenti bija šādu rādītāju procentuālās izmaiņas 52. nedēļā: Vecāku sniegtais vispārējais novērtējums (vecāku GA), PGA, vērtējums *SELENA-SLEDAI* skalā, 24 stundu proteinūrija un vērtējums Bērnu dzīves kvalitātes anketas – vispārējās pamatskalas (*Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*; PedsQL GC) fizisko funkciju domēnā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk norādītie intravenozi ievadītu zāļu farmakokinētikas parametri ir noteikti, pamatojoties uz populācijas parametru aprēķiniem 563 pacientiem ar SLE, kuri saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas divos III fāzes pētījumos.

Uzsūkšanās

Benlysta ievada intravenozas infūzijas veidā. Maksimālo belimumaba koncentrāciju serumā parasti novēroja infūzijas beigās vai neilgi pēc tam. Maksimālā koncentrācija serumā bija 313 µg/ml (diapazons: 173–573 µg/ml), pamatojoties uz koncentrācijas un laika attiecības simulāciju ar raksturīgajām populācijas farmakokinētikas modeļa rādītāju vērtībām.

Izkliede

Belimumabs izkļiedējās audos ar līdzsvara koncentrācijas izkļiedes tilpumu apmēram 5 litri.

Biotransformācija

Belimumabs ir olbaltumviela, kuras paredzamais metabolisma ceļš ir sadalīšanās par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm plaši izkļiedētu proteolītisko enzīmu ietekmē. Klasiskie biotransformācijas pētījumi nav veikti.

Eliminācija

Belimumaba koncentrācija serumā mazinājās bieksponenciāli, izkļiedes pusperiods bija 1,75 dienas, un terminālais eliminācijas pusperiods bija 19,4 dienas. Sistēmiskais klīrenss bija 215 ml dienā (diapazons: 69-622 ml dienā).

Pētījums par vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanu

Populācijas farmakokinētikas analīze tika veikta 224 pieaugušiem pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri 0., 14. un 28. dienā un pēc tam ik pēc 28 dienām līdz 104 nedēļām intravenozi saņēma Benlysta 10 mg/kg ķermeņa masas. Pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu nieru slimības aktivitātes dēļ belimumaba klīrenss sākumā bija ātrāks par to, kas novērots SLE pētījumos, tomēr pēc 24 nedēļas ilgas ārstēšanas un visā atlikušajā pētījuma periodā belimumaba klīrenss un iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušiem SLE slimniekiem, kuri intravenozi saņēma belimumabu pa 10 mg/kg ķermeņa masas.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija: farmakokinētikas raksturlielumi noteikti, pamatojoties uz individuālo raksturlielumu novērtējumiem, kas iegūti populācijas farmakokinētikas analīzē 53 pacientiem ar SLE no pediātriskiem pacientiem veiktā pētījuma. Pēc 10 mg/kg ķermeņa masas devas intravenozas ievadīšanas 0., 14. un 28. dienā un turpmāk ik pēc 4 nedēļām belimumaba kopējā iedarbība pediātriskiem un pieaugušiem pētījuma dalībniekiem ar SLE bija līdzīga. C_{max} , C_{min} un AUC vērtību ģeometriskais vidējais līdzsvara apstākļos pacientiem vecumā no 5 līdz 11 gadiem bija attiecīgi 305 µg/ml, 42 µg/ml un 2569 dienas•µg/ml, bet pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem – attiecīgi 317 µg/ml, 52 µg/ml un 3126 dienas•µg/ml.

Gados vecāki cilvēki: Benlysta ir pētīts ierobežotam skaitam gados vecāku pacientu. Vispārējā SLE intravenozā pētījuma populācijā vecums neietekmēja belimumaba iedarbību populācijas farmakokinētikas analīzē. Tomēr, ņemot vērā ≥ 65 gadus veco pacientu nelielo skaitu, vecuma ietekmi pilnībā nevar izslēgt.

Nieru darbības traucējumi: specifiski pētījumi nieru darbības traucējumu ietekmes novērtēšanai uz belimumaba farmakokinētiku nav veikti. Klīniskās izstrādes laikā Benlysta pētīja pacientiem ar SLE un nieru darbības traucējumiem (261 patients ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kreatinīna klīrensu ≥ 30 un < 60 ml/min; 14 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kreatinīna klīrensu ≥ 15 un < 30 ml/min). Populācijas farmakokinētikas modelēšanā noteiktais sistēmiskā klīrensa samazinājums pacientiem nieru darbības traucējumu kategoriju intervāla viduspunktā, salīdzinot ar pacientiem ar vidējo kreatinīna klīrensu farmakokinētikas populācijā (79,9 ml/min), bija 1,4 % vieglu (75 ml/min), 11,7 % vidēji smagu (45 ml/min) un 24,0 % smagu (22,5 ml/min) nieru darbības traucējumu gadījumā. Lai gan proteinūrija (≥ 2 g dienā) palielināja belimumaba klīrensu un kreatinīna klīrensa samazināšanās samazināja belimumaba klīrensu, šī ietekme bija paredzamajās mainības robežās. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi: specifiski pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz belimumaba farmakokinētiku, nav veikti. Tādas IgG1 molekulas kā belimumabs katabolizē plaši izkļiedētie proteolītiskie enzīmi, kas atrodas arī ārpus aknu audiem, un maz ticams, ka aknu darbības pārmaiņas ietekmēs belimumaba elimināciju.

Ķermeņa masa/ķermeņa masas indekss (KMI)

Pēc ķermeņa masas standartizētā belimumaba deva izraisa samazinātu kopējo iedarbību pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu ($KMI < 18,5$) un pastiprinātu iedarbību pacientiem ar aptaukošanos ($KMI \geq 30$). No KMI atkarīgas iedarbības pārmaiņas neizraisīja atbilstošas efektivitātes izmaiņas. Pastiprināta iedarbība pacientiem ar aptaukošanos, kuri saņēma belimumabu 10 mg/kg ķermeņa masas, neizraisīja vispārēju blakusparādību biežuma vai nopietnu blakusparādību biežuma palielināšanos salīdzinājumā ar tiem pacientiem ar aptaukošanos, kuri saņēma placebo. Tomēr

pacienti ar aptaukošanos novēroja lielāku sliktas dūšas, vemšanas un caurejas sastopamību. Nevieni no šiem kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem pacientiem ar aptaukošanos nebija nopietns. Pacienti ar samazinātu ķermeņa masu vai pacientiem ar aptaukošanos devas pielāgošana nav ieteicama.

Pāreja no intravenozas uz subkutānu ievadīšanu

SLE

SLE slimniekiem, kuri pārgāja no 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām uz 200 mg devas subkutānas lietošanas shēmu 1 līdz 4 nedēļas garu pārejas intervālu, belimumaba koncentrācija serumā pirms zāļu ievadīšanas pirmās subkutānās devas ievadīšanas brīdī bija ļoti tuva galīgajai zemākajai līdzsvara koncentrācijai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Balstoties uz populācijas farmakokinētikas parametru modelēšanu, belimumaba vidējā līdzsvara koncentrācija pēc 200 mg subkutānas ievadīšanas reizi nedēļā (pieaugušiem pacientiem un pediatriskiem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 50 kg), ik pēc 10 dienām (pediatriskiem pacientiem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 līdz < 50 kg) vai ik pēc 2 nedēļām (pediatriskiem pacientiem vecumā no 5 līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 15 līdz < 30 kg) bija līdzīga kā pēc 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Pamatojoties uz farmakokinētikas simulāciju populācijā, ir paredzams, ka 1–2 nedēļas pēc pirmo divu devu intravenozas ievadīšanas pacientiem ar vilkēdes izraisītu nefrītu, kuri pāriet no 10 mg/kg ķermeņa masas intravenozas ievadīšanas uz 200 mg devas subkutānu ievadīšanu, belimumaba vidējā koncentrācija serumā būs līdzīga tai, kāda novērota pacientiem, kuri ik pēc četrām nedēļām intravenozi saņem devu 10 mg/kg ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Intravenoza un subkutāna lietošana pērtiķiem izraisīja paredzamu perifēro un limfoido audu B limfocītu skaita samazināšanos bez saistītām toksikoloģiskām atradēm.

Reproduktīvie pētījumi ir veikti grūsnām makaka sugas pērtiķu mātītēm, kuras saņēma 150 mg/kg ķermeņa masas belimumaba intravenozas infūzijas veidā (aptuveni 9 reizes lielāka iedarbība par paredzamo maksimālo klīnisko iedarbību cilvēkam) ik pēc 2 nedēļām līdz 21 nedēļu ilgi, un belimumaba terapija nebija saistīta ar tiešu vai netiešu nevēlamu ietekmi attiecībā uz toksisku ietekmi uz mātīti, attīstības toksicitāti vai teratogenitāti.

Ar ārstēšanu saistītās atrades bija tikai paredzamā atgriezeniskā B limfocītu skaita samazināšanās gan mātītēm, gan mazuļiem, un atgriezeniska IgM samazināšanās pērtiķu mazuļiem. B limfocītu skaits pēc belimumaba terapijas pārtraukšanas atjaunojās aptuveni 1 gada laikā pēc dzemdībām pieaugušiem pērtiķiem un līdz 3. dzīves mēnesim pērtiķu mazuļiem; IgM līmenis pērtiķu mazuļiem, kas bija pakļauti belimumaba ietekmei *in utero*, atjaunojās līdz 6 mēnešu vecumam.

Ietekmi uz fertilitāti pērtiķu tēviņiem un mātītēm vērtēja 6 mēnešus ilgos belimumaba atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos, lietojot devas līdz 50 mg/kg ķermeņa masas. Ar ārstēšanu saistītas pārmaiņas tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos dzimumbriedumu sasniegušiem dzīvniekiem nekonstatēja. Neformāls menstruālā cikla novērtējums mātītēm neliecināja par izmaiņām, kas būtu saistītas ar belimumabu.

Tā kā belimumabs ir monoklonāla antivielas, genotoksicitātes pētījumi nav veikti. Kancerogenitātes vai fertilitātes pētījumi (tēviņiem vai mātītēm) nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts (E 330)
Nātrija citrāts (E 331)
Saharoze
Polisorbāts 80 (E 433)

6.2. Nesaderība

Benlysta nav saderīgs ar 5 % glikozi.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

5 gadi.

Sagatavots koncentrāts

Pēc šķīdināšanas ar ūdeni injekcijām pagatavotais šķīdums, ja netiek lietots tūlīt, jāsargā no tiešas saules gaismas un jāuzglabā ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

Sagatavots un atšķaidīts šķīdums infūzijām

Benlysta šķīdumu pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu infūzijām drīkst uzglabāt temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C).

Kopējais laiks no Benlysta izšķīdināšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu koncentrāta šķīduma sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

I klases stikla flakoni (5 ml), noslēgti ar silikonizētas hlorbutilgumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu, satur 120 mg pulvera.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

I klases stikla flakoni (20 ml), noslēgti ar silikonizētas hlorbutilgumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu, satur 400 mg pulvera.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

120 mg infūziju šķīduma sagatavošana

Šķīdināšana

Šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Ļaujiet flakonam 10–15 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C–25 °C).

Veicot šķīdināšanu un atšķaidīšanu, flakona aizbāžņa caurduršanai ieteicams lietot 21.-25. izmēra adatu.

Vienreizējai lietošanai paredzētā belimumaba 120 mg flakona saturu šķīdina 1,5 ml injekciju ūdens, lai iegūtu galīgo belimumaba koncentrāciju 80 mg/ml.

Injekciju ūdens strūkļa jāvērs pret flakona sāniem, lai mazinātu putu veidošanos. Viegli groziet flakonu 60 sekundes. Šķīdināšanas laikā turiet flakonu istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C), viegli groziet flakonu 60 sekundes ik pēc 5 minūtēm, līdz pulveris ir izšķīdis. Nekratīt. Parasti pulveris ir pilnībā izšķīdis 10-15 minūšu laikā pēc ūdens pievienošanas, bet šķīšana var ilgt līdz 30 minūtēm.

Sargiet izšķīdināto pulveri no saules gaismas.

Ja Benlysta šķīdināšanai tiek izmantota mehāniska ierīce, tās griešanās ātrums nedrīkst pārsniegt 500 apgriezienus minūtē, un flakonu nedrīkst grozīt ilgāk par 30 minūtēm.

Pēc pulvera izšķīšanas šķīdumam jābūt opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam, bez sīkām daļiņām. Tomēr paredzams, ka veidosies nelieli gaisa pūslīši, un tas ir pieņemami.

Pēc pulvera izšķīdināšanas no katra flakona var iegūt 1,5 ml (atbilst 120 mg belimumaba) šķīduma.

Atšķaidīšana

Izšķīdinātās zāles jāatšķaida līdz 250 ml tilpumam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu infūzijām. Ja pacienta ķermeņa masa ir 40 kg vai mazāka, var uzskatīt, ka infūziju maisi ar 100 ml šo atšķaidīšanas līdzekļu nodrošina, ka belimumaba galīgā koncentrācija infūziju maisā nepārsniedz 4 mg/ml.

5 % glikozes šķīdumi intravenozai lietošanai nav saderīgi ar Benlysta un tos nedrīkst lietot.

No 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīduma infūzijām 250 ml (vai 100 ml) pudeles vai infūziju maisa paņemiet un iznīciniet tilpumu, kas ir līdzvērtīgs pagatavotā Benlysta šķīduma tilpumam, kāds nepieciešams pacienta devai. Pēc tam pievienojiet nepieciešamo pagatavotā Benlysta šķīduma tilpumu infūziju maisā vai pudelē. Lēni apgrieziet maisu vai pudeli otrādi, lai sajauktu šķīdumu. Flakonos atlikušais neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet Benlysta šķīdumu, vai tas nesatur sīkas daļiņas un nav mainījusies tā krāsa. Ja konstatējat sīkas daļiņas vai krāsas pārmaiņas, iznīciniet šķīdumu.

Kopējais laiks no Benlysta izšķīdināšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

400 mg infūziju šķīduma sagatavošana

Šķīdināšana

Šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Ļaujiet flakonam 10 līdz 15 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai (no 15 °C līdz 25 °C).

Veicot šķīdināšanu un atšķaidīšanu, flakona aizbāžņa caurduršanai ieteicams lietot 21.–25. izmēra adatu.

Vienreizējai lietošanai paredzētā belimumaba 400 mg flakona saturu šķīdina 4,8 ml injekciju ūdens, lai iegūtu galīgo belimumaba koncentrāciju 80 mg/ml.

Injekciju ūdens strūkļa jāvērs pret flakona sāniem, lai mazinātu putu veidošanos. Viegli groziet flakonu 60 sekundes. Šķīdināšanas laikā turiet flakonu istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C), viegli groziet flakonu 60 sekundes ik pēc 5 minūtēm, līdz pulveris ir izšķīdis. Nekratīt. Parasti pulveris ir pilnībā izšķīdis 10-15 minūšu laikā pēc ūdens pievienošanas, bet šķīšana var ilgt līdz 30 minūtēm.

Sargiet izšķīdināto pulveri no saules gaismas.

Ja Benlysta šķīdināšanai tiek izmantota mehāniska ierīce, tās griešanās ātrums nedrīkst pārsniegt 500 apgriezienus minūtē un flakonu nedrīkst grozīt ilgāk par 30 minūtēm.

Pēc pulvera izšķīšanas šķīdumam jābūt opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam, bez sīkām daļiņām. Tomēr paredzams, ka veidosies nelieli gaisa pūslīši, un tas ir pieņemami.

Pēc pulvera izšķīdināšanas no katra flakona var iegūt 5 ml (atbilst 400 mg belimumaba) šķīduma.

Atšķaidīšana

Izšķīdinātās zāles jāatšķaida līdz 250 ml tilpumam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu infūzijām.

5 % glikozes šķīdumi intravenozai lietošanai nav saderīgi ar Benlysta, un tos nedrīkst lietot.

No 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīduma infūzijām 250 ml pudeles vai infūziju maisa paņemiet un iznīciniet tilpumu, kas ir līdzvērtīgs pagatavotā Benlysta šķīduma tilpumam, kāds nepieciešams pacienta devai. Pēc tam pievienojiet nepieciešamo pagatavotā Benlysta šķīduma tilpumu infūziju maisā vai pudelē. Lēni apgrieziet maisu vai pudeli otrādi, lai sajauktu šķīdumu. Flakonos atlikušais neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet Benlysta šķīdumu, vai tas nesatur sīkas daļiņas un nav mainījusies tā krāsa. Ja konstatējat sīkas daļiņas vai krāsas pārmaiņas, iznīciniet šķīdumu.

Kopējais laiks no Benlysta izšķīdināšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

Lietošanas veids

Benlysta ievada 1 stundu ilgas infūzijas veidā.

Benlysta nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaikus ar citiem līdzekļiem caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu. Fizikālās vai bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu Benlysta lietošanu vienlaikus ar citiem līdzekļiem, nav veikti.

Nesaderība starp Benlysta un polivinilhlorīda vai poliolefīna maisiem nav novērota.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 13. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI
IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

VAI

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

VAI

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Termiņš
Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas arī iesniegt datu ziņojumu par ilgtermiņa lietošanas drošuma reģistru, kurā visi pacienti tiks uzraudzīti vismaz 5 gadus, pamatojoties uz protokolu, kas saskaņots ar <i>CHMP</i> . Lietošanas drošuma reģistrs novērtēs visu cēloņu izraisītas mirstības un īpaši interesējošu blakusparādību sastopamību pacientiem ar sistēmisku sarkano vilkēdi. Šīs īpaši interesējošās blakusparādības ietver smagas infekcijas, piemēram, oportūniskas infekcijas un PML, noteiktus nopietnus psihiskus traucējumus un ļaundabīgus audzējus (arī tos ādas vēža veidus, kas nav melanoma).	2026. gada 28. februāris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE(S)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

belimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg belimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: arginīna hidrochlorīdu, histidīnu, histidīna monohidrochlorīdu, polisorbātu 80 (E 433), nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

1 pildspalvveida pilnšļirce.

4 pildspalvveida pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Lietošanai tikai vienu reizi.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

LAI ATVĒRTU, SPIEDIET ŠEIT

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/11/700/003 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/11/700/004 4 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

benlysta pen (benlysta pildspalvveida pilnšļirce)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – Vairāku kastīšu iepakojums ar 12 pildspalvveida pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 4 pildspalvveida pilnšļircēm) - ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

belimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg belimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: arginīna hidrochlorīdu, histidīnu, histidīna monohidrochlorīdu, polisorbātu 80 (E 433), nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Vairāku kastīšu iepakojums: 12 pildspalvveida pilnšļirces (3 kastītes pa 4 pildspalvveida pilnšļircēm).

Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/11/700/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

benlysta pen (benlysta pildspalvveida pilnšļirce)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

KASTĪTE — PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE – vairāku kastīšu iepakojums ar 12 pildspalvveida pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 4 pildspalvveida pilnšļircēm)-bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

belimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg belimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: arginīna hidrochlorīdu, histidīnu, histidīna monohidrochlorīdu, polisorbātu 80 (E 433), nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

4 pildspalvveida pilnšļirces. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa.
Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

benlysta pen (benlysta pildspalvveida pilnšļirce)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES ETIKETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Benlysta 200 mg injekcija

belimumabum

s.c.

Subkutāni

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE – PILNŠĻIRCE(S)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

belimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā 1 ml pilnšļircē ir 200 mg belimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: arginīna hidrochlorīdu, histidīnu, histidīna monohidrochlorīdu, polisorbātu 80 (E 433), nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

1 pilnšļirce.

4 pilnšļirces.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

LAI ATVĒRTU, SPIEDIET ŠEIT

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/11/700/006 1 pilnšļirce

EU/1/11/700/007 4 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

benlysta syringe (benlysta šļirce)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠLIRCES ETIKETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Benlysta 200 mg

belimumabum

s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE-FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

belimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 120 mg belimumaba (80 mg/ml pēc izšķīdināšanas).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citronskābes monohidrāts (E 330), nātrija citrāts (E 331), saharoze, polisorbāts 80 (E 433)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai infūzijai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/11/700/001

13. SĒRIJAS NUMURS, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE-FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
belimumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 400 mg belimumaba (80 mg/ml pēc izšķīdināšanas).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citronskābes monohidrāts (E 330), nātrija citrāts (E 331), saharoze, polisorbāts 80 (E 433)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai infūzijai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/11/700/002

13. SĒRIJAS NUMURS, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

belimumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

120 mg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

belimumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

400 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *belimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Benlysta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Benlysta lietošanas
3. Kā lietot Benlysta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Benlysta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Pilnšļirces lietošanas secīgi norādījumi

1. Kas ir Benlysta un kādam nolūkam to lieto

Ar zemādas injekciju ievadītā Benlysta ir zāles, ko lieto vilkēdes (sistēmiskas sarkanās vilkēdes, SLE) **ārstēšanai** pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma) un bērniem (vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg), kuriem, neskatoties uz standarta ārstēšanu, slimības aktivitāte joprojām ir augsta. Benlysta tiek lietots arī kombinācijā ar citām zālēm, lai pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma) ārstētu aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu (ar vilkēdi saistītu nieru iekaisumu).

Vilkēde ir slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma (sistēma, kas cīnās pret infekciju) uzbrūk šūnām un audiem, izraisot iekaisumu un orgānu bojājumu. Tā var skart gandrīz jebkuru ķermeņa orgānu, un tiek uzskatīts, ka tajā ir iesaistīti leikocīti, ko sauc par *B limfocītiem*.

Benlysta satur **belimumabu** (*monoklonālu antivielu*). Tā mazina B limfocītu skaitu asinīs, bloķējot BLyS – olbaltumvielu, kas palīdz B limfocītiem ilgāk dzīvot un kuras līmenis ir augsts cilvēkiem ar vilkēdi.

Jums ievadīs Benlysta, kā arī lietos Jūsu parastos vilkēdes ārstēšanas līdzekļus.

2. Kas Jums jāzina pirms Benlysta lietošanas

Nelietojiet Benlysta šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret belimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) Benlysta sastāvdaļu.
➔ **Jautājiet ārstam**, vai tas varētu attiekties uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Benlysta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums pašlaik vai ilgstoši ir kāda **infekcija** vai ja Jums bieži rodas infekcijas. Ārsts izlems, vai Jums drīkst ievadīt Benlysta;
- ja Jūs plānojat veikt **vaksināciju** vai Jums ir veikta vakcinācija pēdējo 30 dienu laikā. Tieši pirms Benlysta terapijas vai tās laikā nedrīkst ievadīt dažas vakcīnas;
- ja vilkēde ir **skārusi Jūsu nervu sistēmu**;
- ja esat **HIV pozitīvs** vai arī Jums ir **zems imūnglobulīna līmenis**;
- ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijis **B vai C hepatīts**;
- ja Jums ir veikta **kāda orgāna** vai **kaulu smadzeņu**, vai **cilmes šūnu transplantācija**;
- ja Jums ir bijis **vēzis**;
- ja Jums kādreiz pēc Benlysta lietošanas ir bijuši **izteikti izsitumi, ādas lobīšanās, pūslīši un/vai čūlas mutē**.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja kaut kas no minētā varētu attiekties uz Jums.

Depresija un pašnāvība

Benlysta lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par depresiju, domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš ir bijis kāds no šiem traucējumiem. Ja jebkurā brīdī ārstēšanas laikā šādi simptomi Jums rodas no jauna vai pastiprinās:

➔ **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.**

Ja jūtaties nomākts vai Jums rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, iespējams, ka var palīdzēt šo sajūtu un domu atklāšana radniekam vai tuvam draugam; Jūs varat arī lūgt, lai viņi izlasa šo lietošanas instrukciju. Jūs varat lūgt, lai viņi pastāsta Jums, ja ir noraizējušies par Jūsu garastāvokļa vai uzvedības izmaiņām.

Smagas ādas reakcijas

Saistībā ar Benlysta terapiju ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi.

➔ **Ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet Benlysta lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību.**

Neignorējiet svarīgus simptomus

Cilvēkiem, kuri lieto zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, var būt augstāks infekciju risks, ieskaitot retu, bet nopietnu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par *progresējošo multifokālo leikoencefalopātiju* (PML).

➔ **Pirms lietošanas izlasiet sadaļu “Paaugstināts galvas smadzeņu infekcijas risks” šīs instrukcijas 4. punktā.**

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, Jums un Jūsu veselības aprūpes sniedzējam jāpieraksta Benlysta sērijas numurs. Šo informāciju Jums ieteicams pierakstīt gadījumam, ja Jums to vaicās nākotnē.

Bērni un pusaudži

Subkutānas injekcijas ar Benlysta pildspalvveida pilnšļirci nav paredzētas SLE ārstēšanai bērniem, kuri ir jaunāki par 5 gadiem vai kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg.

Subkutānas injekcijas ar Benlysta pildspalvveida pilnšļirci nav paredzētas vilkēdes izraisīta nefrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Benlysta

Pastāstiet savam ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Obligāti pastāstiet savam ārstam, ja Jūs ārstē ar zālēm, kas ietekmē imūno sistēmu arī jebkādām zālēm, kas ietekmē B limfocītus (lieto, lai ārstētu vēzi vai iekaisīgas slimības).

Šādu zāļu lietošana kopā ar Benlysta var padarīt Jūsu imūno sistēmu vājāku. Tas var palielināt nopietnas infekcijas risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība

- **Lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi** ārstēšanas ar Benlysta laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas.

Grūtniecība

Parasti Benlysta nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecība**, Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts izlems, vai Jums drīkst ievadīt Benlysta.
- **Ja Jums Benlysta terapijas laikā iestājas grūtniecība**, pastāstiet par to ārstam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Iespējams, ka Benlysta var izdalīties mātes pienā. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Jums vajadzētu pārtraukt Benlysta terapiju, kamēr barojat bērnu ar krūti, vai arī Jums vajadzētu pārtraukt bērna barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Benlysta var izraisīt blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Benlysta satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,1 mg polisorbāta 80 katrā pildspalvveida pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

Benlysta satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Benlysta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Benlysta Jums zem ādas jāinjicē saskaņā ar ārsta parakstītu shēmu.

Cik daudz jālieto

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 200 mg (viss vienas pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži no 5 gadu vecuma

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem no 5 gadu vecuma ir noteikta atbilstoši ķermeņa masai, kā norādīts turpmāk:

Ķermeņa masa	Ieteicamā deva
50 kg vai vairāk	200 mg (viss vienas pildspalvveida pilnšļirces saturs) vienu reizi nedēļā
no 30 kg līdz mazāk nekā 50 kg	200 mg (viss vienas pildspalvveida pilnšļirces saturs) ik pēc 10 dienām
no 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg	200 mg (viss vienas pildspalvveida pilnšļirces saturs) ik pēc 2 nedēļām

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Tikai pieaugušajiem

Ieteicamā deva var mainīties. Ārsts Jums nozīmēs vispiemērotāko devu:

- 200 mg (visu vienas pildspalvveida pilnšļirces saturu) reizi nedēļā **vai**
- 400 mg (visu divu pildspalvveida pilnšļirču saturu vienā dienā) reizi nedēļā četras nedēļas pēc kārtas. Vēlāk ieteicamā deva ir 200 mg (viss vienas pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi nedēļā.

Ja vēlaties mainīt savu devu ievadīšanas dienu

Ievadiet zāles jaunizvēlētajā dienā (arī tad, ja kopš pēdējās devas ir pagājis mazāk laika nekā parasti). Sākot ar šo dienu, turpiniet ievērot jauno shēmu.

Benlysta injicēšana

Ārsts vai medmāsa parādīs Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā injicēt Benlysta. Jūsu pirmo injekciju, izmantojot Benlysta pildspalvveida pilnšļirci, uzraudzīs ārsts vai medmāsa. Pēc tam, kad Jūs apmācīs, kā lietot pildspalvveida pilnšļirci, ārsts vai medmāsa var izlemt, ka Jūs varat sev ievadīt injekciju pats vai arī injekciju var ievadīt Jūsu aprūpētājs. Ārsts vai medmāsa arī izstāstīs, kādas pazīmes un simptomi ir obligāti jāņem vērā, lietojot Benlysta, jo ir iespējamās nopietnas alerģiskas reakcijas (skatīt: "*Alerģiskas reakcijas*" 4. punktā).

Bērniem līdz 10 gadu vecumam injekcija ar Benlysta pildspalvveida pilnšļirci ir jāizdara ārstam, medmātai vai apmācītam aprūpētājam.

Jūs injicēsiet Benlysta sev zem ādas vēdera zonā vai arī augšstilbā.

Benlysta zemādas injekcijas nedrīkst injicēt vēnā (*intravenozi*).

Pildspalvveida pilnšļirces lietošanas norādījumi ir sniegti šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Benlysta vairāk, nekā noteikts

Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medmāsu, kas novēros, vai Jums nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un ārstēs šos simptomus, ja tas būs nepieciešams. Ja iespējams, parādiet viņiem šo iepakojumu vai lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Benlysta

Aizmirsto devu injicējiet, tiklīdz to atcerieties. Tad turpiniet ievērot savu iknedēļas shēmu kā parasti, vai sāciet jaunu iknedēļas shēmu no dienas, kad injicējāt aizmirsto devu.

Ja nepamanījāt, ka esat izlaidis devu, līdz brīdim, kad pienācis laiks nākamās devas ievadīšanai, vienkārši injicējiet šo devu, kā plānots.

Benlysta terapijas pārtraukšana

Ārsts izlems, vai Jums ir jāpārtrauc Benlysta ievadīšana.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Benlysta lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem smagas ādas reakcijas simptomiem:

- uz rumpja redzami sarkanīgi plankumi, kas izskatās kā šautuves mērķiem līdzīgas makulas vai apli, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās vai čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šo blakusparādību ziņošanas biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Alerģiskas reakcijas – nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības

Benlysta var izraisīt reakcijas pret infūziju vai alerģiskas (*paaugstinātas jutības*) reakcijas.

Tās ir bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem). Tās dažreiz var būt smagas (retāk sastopamas, rodas līdz 1 no 100 cilvēkiem) un var būt dzīvībai bīstamas. Šādu reakciju iespējamība ir lielāka Benlysta pirmās vai otrās ievadīšanas dienā, taču reakcija var būt vēlīna un attīstīties dažas dienas vēlāk.

Nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas jebkurš no tālāk norādītajiem alerģijas vai infūziju saistītas reakcijas simptomiem: sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums;

- sāpīga elpošana, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums;
- izsitumi;
- niezoši, pacelti mezgliņi uz ādas vai nātrene.

Reti ir iespējamās mazāk smagas vēlīnas reakcijas pret Benlysta, parasti 5 līdz 10 dienas pēc infūzijas.

Tās izpaužas ar tādiem simptomiem kā izsitumi, slikta dūša, nogurums, sāpes muskuļos, galvassāpes un sejas pietūkums.

Ja Jums ir šādi simptomi, īpaši tad, ja ir vairāki no tiem vienlaicīgi:

➔ **informējiet savu ārstu vai medmāsu.**

Infekcijas

Benlysta var palielināt iespēju saslimt ar dažādām infekcijām, arī urīnceļu un elpceļu infekcijām. Tās ir ļoti bieži sastopamas un var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem. Dažas infekcijas var būt smagas un retākos gadījumos var izraisīt nāvi.

Ja Jums ir kāds no šiem infekcijas simptomiem:

- drudzis un (vai) drebuļi;
 - klepus, elpošanas traucējumi;
 - caureja, vemšana;
 - dedzināšanas sajūta urinējot, bieža urinēšana;
 - silta, sarkana vai sāpīga āda vai iekaisuma perēkļi uz ķermeņa,
- ➔ **nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu.**

Depresija un pašnāvība

Benlysta lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par depresiju, domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Depresija var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem, bet domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi var būt līdz 1 no 100 cilvēkiem. Ja jūtaties nomākts vai Jums rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai citas mokošas domas, vai esat nomākts un novērojat šo simptomu pastiprināšanos vai Jums rodas jauni simptomi:

➔ **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.**

Paaugstināts galvas smadzeņu infekcijas risks

Zāles, kas pavājina imūno sistēmu, piemēram, Benlysta, var paaugstināt risku saslimt ar retu, bet nopietnu un dzīvībai bīstamu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par *progresējošo multifokālo leikoencefalopātiju* (PML).

PML **simptomi** ietver:

- atmiņas zudumu,
 - apgrūtinātu domāšanu,
 - apgrūtinātu runāšanu un iešanu,
 - redzes zudumu.
- ➔ **Nekavējoties informējiet savu ārstu**, ja Jums ir jebkuri no šiem simptomiem, vai līdzīgas problēmas, kas ir ilgušas vairāk par dažām dienām.

Ja Jums šie simptomi jau ir bijuši pirms Benlysta terapijas sākšanas:

➔ **nekavējoties informējiet savu ārstu**, ja pamanāt šo simptomu izmaiņas.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- bakteriālas infekcijas (*skatīt “Infekcijas” iepriekš tekstā*).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- paaugstināta ķermeņa temperatūra vai drudzis;
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, izsitumi, apsārtums, ādas nieze vai pietūkums Benlysta injicēšanas vietā;
- niezoši, piepacelti izsitumi (nātrene), izsitumi uz ādas;
- mazs leukocītu skaits (var noteikt asins analīzēs);
- deguna, rīkles vai vēdera infekcija;
- sāpes plaukstās vai pēdās;
- migrēna;
- slikta dūša, caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Benlysta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Benlysta pildspalvveida pilnšļirci, sargājot no gaismas, istabas temperatūrā (līdz 25 °C) var uzglabāt ne ilgāk par 12 stundām. Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirce **jāizlieto 12 stundu laikā vai jāiznīcina.**

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Benlysta satur

Aktīvā viela ir belimumabs.

Katrā 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg belimumaba.

Citas sastāvdaļas ir arginīna hidrohlorīds, histidīns, histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433), nātrija hlorīds, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju par polisorbāta 80 un nātrija saturu skatīt 2. punktā.

Benlysta ārējais izskats un iepakojums

Benlysta ir pieejams kā 1 ml bezkrāsaina vai iedzeltena šķīduma vienreizlietojamā pildspalvveida pilnšļircē.

Pieejams iepakojumos ar 1 vai 4 pildspalvveida pilnšļircēm katrā iepakojumā un vairāku kastīšu iepakojumos ar 12 pildspalvveida pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 4 pildspalvveida pilnšļircēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Pildspalvveida pilnšļirces lietošanas secīgi norādījumi

Reizi nedēļā: pieaugušajiem un bērniem no 5 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk.

Ik pēc 10 dienām: bērniem vecumā no 5 līdz mazāk nekā 18 gadiem un ar ķermeņa masu no 30 kg līdz mazāk nekā 50 kg.

Ik pēc divām nedēļām: bērniem no 5 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam un ar ķermeņa masu no 15 kg līdz mazāk nekā 30 kg.

Vispirms izlasiet šīs sadaļas!

Rīkojieties atbilstoši šiem norādījumiem par to, kā pareizi lietot pildspalvveida pilnšļirci. Šo norādījumu ignorēšana var ietekmēt pildspalvveida pilnšļirces darbību. Jums būs jāsaņem arī apmācība par to, kā pareizi lietot pildspalvveida pilnšļirci.

Benlysta ir paredzēts lietošanai **tikai zem ādas** (*subkutāni*).

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, Jums un Jūsu veselības aprūpes sniedzējam jāpieraksta Benlysta sērijas numurs. Šo informāciju Jums ieteicams pierakstīt gadījumam, ja Jums to vaicās nākotnē.

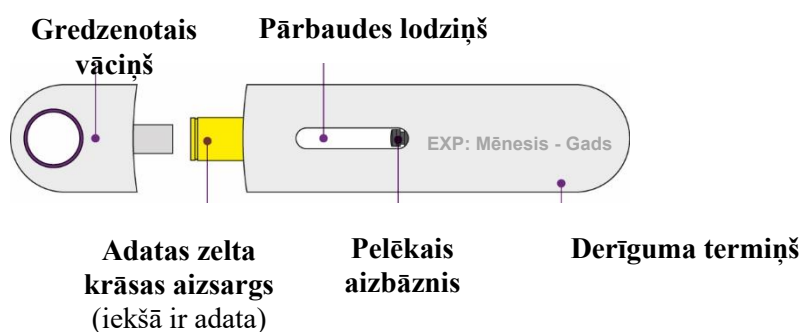
Uzglabāšana

- Izņemiet no ledusskapja 30 minūtes pirms injekcijas veikšanas.
- Uzglabājiet kastītē, lai sargātu no gaismas.
- Uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Sargājiet no karstuma un saules gaismas iedarbības.
- **Nedrīkst** sasaldēt. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir bijusi sasalusi, **neizmantojiet** šo pildspalvveida pilnšļirci, pat ja tā ir atkausēta.
- **Nelietojiet** un **nelieciet** atpakaļ ledusskapī, ja tā atstāta istabas temperatūrā ilgāk par 12 stundām.

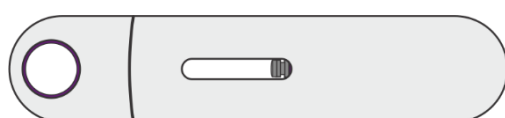
Brīdinājumi

- Pildspalvveida pilnšļirci drīkst lietot vienu reizi, un pēc tam tā ir jāizmet.
- **Nedodiet** savu Benlysta pildspalvveida pilnšļirci citai personai.
- **Nekratiet.**
- **Nelietojiet**, ja tā nomesta uz cietas virsmas.
- Gredzenoto vāciņu ņemiet nost **tikai** tieši pirms injekcijas.

Benlysta pildspalvveida pilnšļirces sastāvdaļas



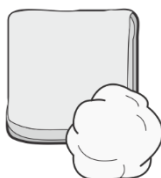
Injekcijai nepieciešamie piederumi



Benlysta pildspalvveida pilnšļirce



Spirta tampons
(nav iekļauts)



Marles tampons vai vates picīņa
(nav iekļauti)

1. Savāciet un pārbaudiet piederumus

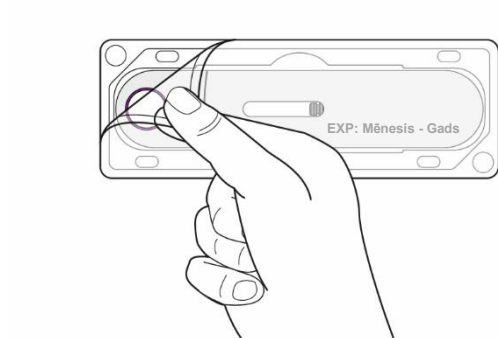
Savāciet piederumus

- Izņemiet no ledusskapja vienu aizvalcēto veidni, kurā ir viena pildspalvveida pilnšļirce.
- Pārējās pildspalvveida pilnšļirces ielieciet atpakaļ ledusskapī.
- Atrodiet ērtu, labi apgaismotu un tīru virsmu, un novietojiet turpmāk minētos piederumus tā, lai tie būtu pa rokai:
 - Benlysta pildspalvveida pilnšļirce,
 - spirta tampons (nav iekļauts iepakojumā),
 - marles tampons vai vates picīņa (nav iekļauti iepakojumā),
 - tvertne ar cieši uzliekamu vāku pildspalvveida pilnšļirces izmešanai (nav iekļauta iepakojumā).
- **Neveiciet** injekciju, ja Jums nav visu piederumu.

Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci

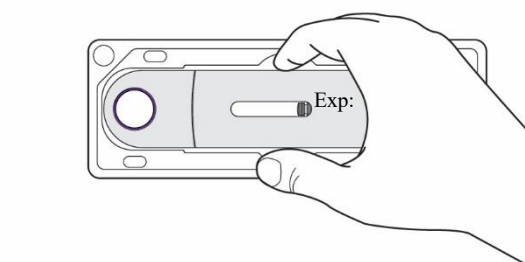
- Noplēsiet plēvi, sākot no veidnes stūra. (1. attēls)

1. attēls.



- Turot pildspalvveida pilnšļirci aiz vidusdaļas (netālu no pārbaudes lodziņa), uzmanīgi izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no veidnes. (2. attēls)

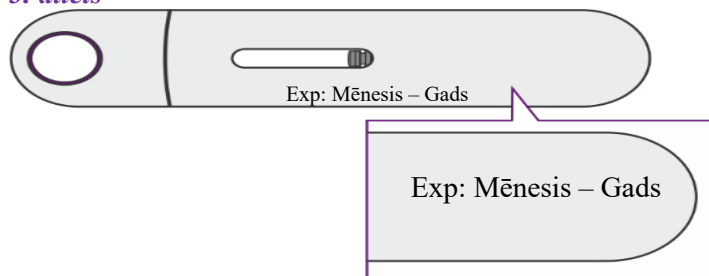
2. attēls.



Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces (3. attēls)

3. attēls



- **Nelietojiet**, ja derīguma termiņš ir beidzies!

2. Sagatavojiet un pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci

Ļaujiet sasilt līdz istabas temperatūrai

- Atstājiet pildspalvveida pilnšļirci istabas temperatūrā uz 30 minūtēm. (4. attēls) Auksta Benlysta injicēšanai var būt nepieciešams vairāk laika, un tā var būt nepatīkama.

4. attēls

Nogaidiet 30 minūtes

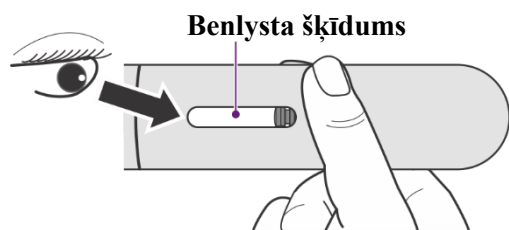


- **Nesildiet** šļirci nekādā citā veidā. Piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai saules gaismā.
- **Neņemiet nost** gredzenoto vāciņu šai laikā.

Aplūkojiet Benlysta šķīdumu

- Ieskatieties pārbaudes lodziņā, lai pārliecinātos, ka Benlysta šķīdums ir bezkrāsains vai iedzeltens. (5. attēls)
 - Ja šķīdumā redzat vienu vai vairākus burbulīšus, tas ir normāli.

5. attēls



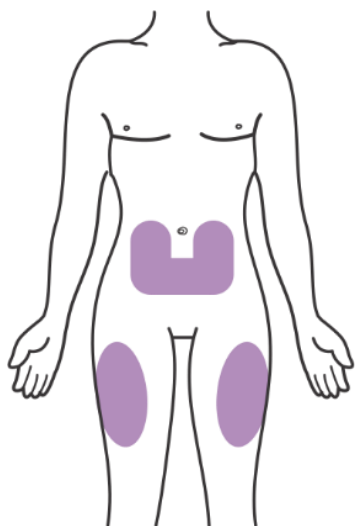
- **Nelietojiet**, ja šķīdums izskatās duļķains, ir mainījies krāsu vai tajā ir daļiņas.

3. Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu

- Izvēlieties injekcijas vietu (vēderu vai augšstilbu), kā redzams 6. attēlā.

6. attēls

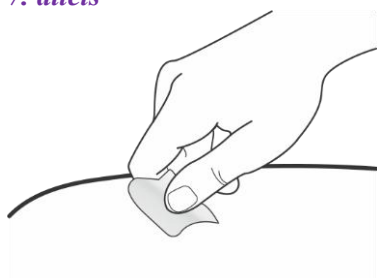


- Ja pilnas devas ievadīšanai ir nepieciešamas divas injekcijas, kas tiek izdarītas vienā ķermeņa daļā, injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā.
- Neinjicējiet** vienmēr vienā un tajā pašā vietā. Tā jārikojas, lai izvairītos no ādas sacietēšanas.
- Neinjicējiet** vietās, kur āda ir sāpīga, ar asinsizplūdumu, apsārtusi vai cieta.
- Neinjicējiet** 5 cm attālumā no nabas.

Notīriet injekcijas vietu

- Nomazgājiet rokas.
- Notīriet injekcijas vietu, noslaukot to ar spirta tamponu (7. attēls). Ļaujiet ādai nožūt gaisā.

7. attēls



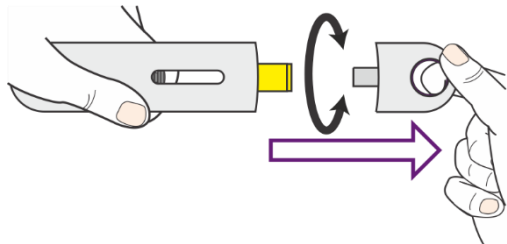
- Vairs **nepieskarieties** šai zonai līdz injekcijas veikšanai.

4. Sagatavojieties injekcijai

Noņemiet gredzenoto vāciņu

- Gredzenoto vāciņu drīkst ņemt nost tikai tieši pirms injekcijas veikšanas.
- Gredzenoto vāciņu noņemiet, to novelkot vai arī noskrūvējot. Gredzenoto vāciņu var noskrūvēt vai nu pulksteņrādītāja kustības virzienā, vai arī pretēji tam. (8. attēls)

8. attēls

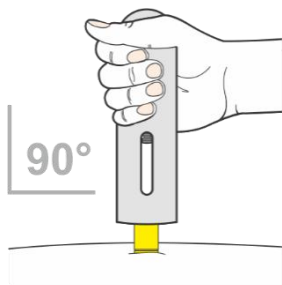


- Nelieciet gredzenoto vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.

Novietojiet pilnšļirci

- Turiet pildspalvveida pilnšļirci ērti, lai Jūs varētu redzēt pārbaudes lodziņu. Tas ir svarīgi, lai Jūs varat pārliecināties, ka deva ir pilna. (9. attēls)

9. attēls



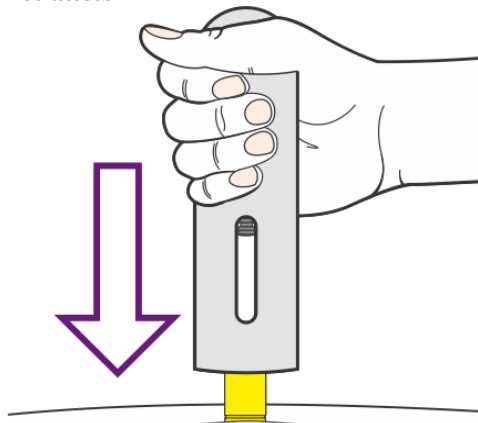
- Ja nepieciešams, nostipriniet injekcijas vietu, pavelkot vai pastiepjot ādu.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci tieši virs injekcijas vietas (90° leņķī). Pārliecinieties, ka adatas zelta krāsas aizsargs kārtīgi pieguļ ādai.

5. Injicējiet Benlysta un pārbaudiet

Sāciet injekciju

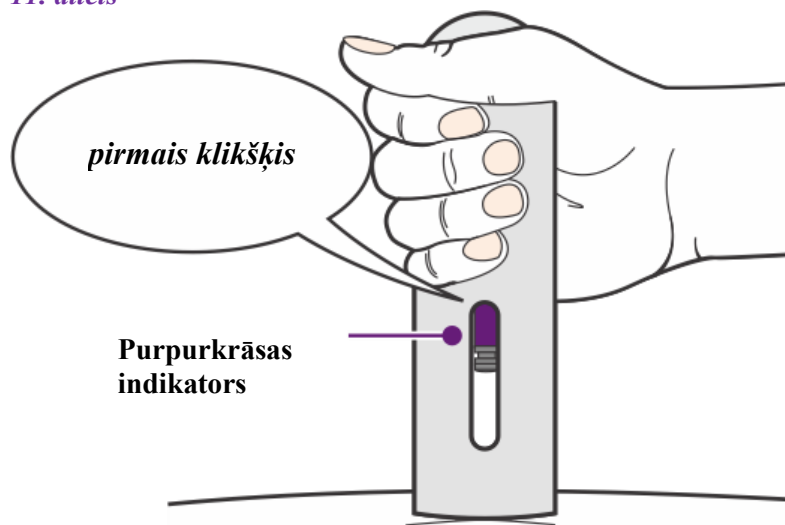
- Cieši piespiediet pildspalvveida pilnšļirci injekcijas vietai un turiet to piespiestu. (10. attēls)
 - Šādi adatas tiek ievadīta ādā un sākas injekcija.

10. attēls



- Injekcijas sākumā Jūs varbūt izdzirdēsiet pirmo klikšķi. Jūs redzēsiet, kā pārbaudes lodziņā sāks pārvietoties purpurkrāsas indikators. (11. attēls)

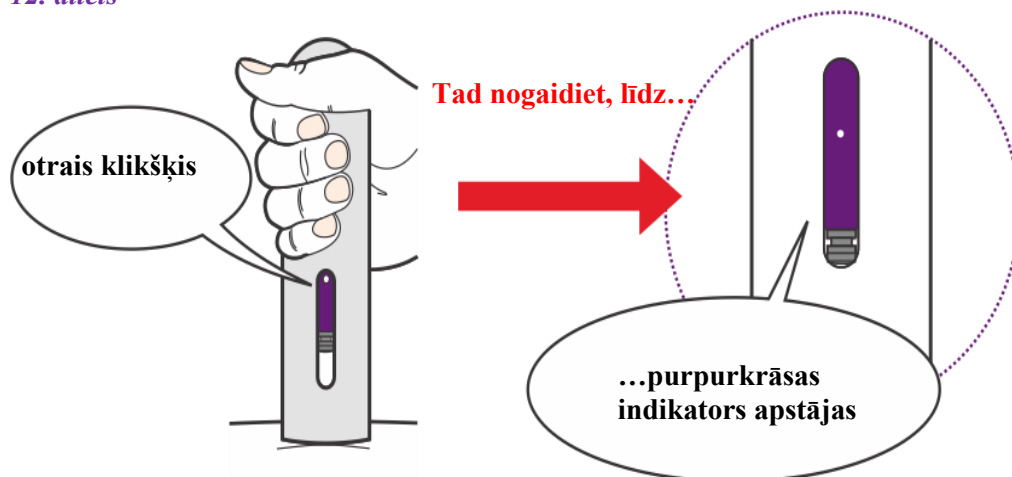
11. attēls



Pabeidziet injekciju

- Turiet pildspalvu piespiestu, līdz purpurkrāsas indikators ir apstājies.
- Jūs varbūt izdzirdēsiet otro klikšķi dažas sekundes pirms purpurkrāsas indikators būs apstājies. (12. attēls)

12. attēls



- Injekcijai var būt nepieciešams līdz 15 sekundēm.
- Kad injekcija ir pabeigta, noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas.

Pārbaudiet injekcijas vietu

Injekcijas vietā var būt nedaudz asiņu.

- Ja nepieciešams, piespiediet injekcijas vietai vates piciņu vai marles tamponu.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

6. Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci

Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci

- **Nelieciet** gredzenoto vāciņu virsū pildspalvveida pilnšļircei.
- Izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un gredzenoto vāciņu izmetiet tvertnē ar cieši piegulošu vāku.
- Jautājiet ārstam vai farmaceitam, lai uzzinātu, kā pareizi izmest izlietoto pildspalvveida pilnšļirci vai tvertni ar izlietotajām pildspalvveida pilnšļircēm.
- Ne izlietoto pildspalvveida pilnšļirci, ne tvertni ar izlietotajām pildspalvveida pilnšļircēm **nedrīkst** pārstrādāt vai izmest sadzīves atkritumos.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Benlysta 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *belimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Benlysta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Benlysta lietošanas
3. Kā lietot Benlysta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Benlysta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Pilnšļircē lietošanas secīgi norādījumi

1. Kas ir Benlysta un kādam nolūkam to lieto

Ar zemādas injekciju ievadīta Benlysta ir zāles, ko lieto vilkēdes (sistēmiskas sarkanās vilkēdes, SLE) ārstēšanai pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma), kuriem, neskatoties uz standarta ārstēšanu, slimības aktivitāte joprojām ir augsta. Benlysta tiek lietots arī kombinācijā ar citām zālēm, lai pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma) ārstētu aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu (ar vilkēdi saistītu nieru iekaisumu).

Vilkēde ir slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma (sistēma, kas cīnās pret infekciju) uzbrūk šūnām un audiem, izraisot iekaisumu un orgānu bojājumu. Tā var skart gandrīz jebkuru ķermeņa orgānu, un tiek uzskatīts, ka tajā ir iesaistīti leikocīti, ko sauc par *B limfocītiem*.

Benlysta satur **belimumabu** (*monoklonālu antivielu*). Tā mazina B limfocītu skaitu asinīs, bloķējot BLyS – olbaltumvielu, kas palīdz B limfocītiem ilgāk dzīvot un kuras līmenis ir augsts cilvēkiem ar vilkēdi.

Jums ievadīs Benlysta, kā arī lietos Jūsu parastos vilkēdes ārstēšanas līdzekļus.

2. Kas Jums jāzina pirms Benlysta lietošanas

Nelietojiet Benlysta šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret belimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) Benlysta sastāvdaļu.
➔ **Jautājiet ārstam**, vai tas varētu attiekties uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Benlysta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums pašlaik vai ilgstoši ir kāda **infekcija** vai ja Jums bieži rodas infekcijas. Ārsts izlems, vai Jums drīkst ievadīt Benlysta;
- ja Jūs plānojat veikt **vakcināciju** vai Jums ir veikta vakcinācija pēdējo 30 dienu laikā. Tieši pirms Benlysta terapijas vai tās laikā nedrīkst ievadīt dažas vakcīnas;
- ja vilkēde ir **skārusi Jūsu nervu sistēmu**;
- ja esat **HIV pozitīvs** vai arī Jums ir **zems imūnglobulīna līmenis**;
- ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijis **B vai C hepatīts**;
- ja Jums ir veikta **kāda orgāna** vai **kaulu smadzeņu**, vai **cilmes šūnu transplantācija**;
- ja Jums ir bijis **vēzis**;
- ja Jums kādreiz pēc Benlysta lietošanas ir bijuši **izteikti izsitumi, ādas lobīšanās, pūslīši un/vai čūlas mutē**.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja kaut kas no minētā varētu attiekties uz Jums.

Depresija un pašnāvība

Benlysta lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par depresiju, domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš ir bijis kāds no šiem traucējumiem. Ja jebkurā brīdī ārstēšanas laikā šādi simptomi Jums rodas no jauna vai pastiprinās:

➔ **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.**

Ja jūtaties nomākts vai Jums rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, iespējams, ka var palīdzēt šo sajūtu un domu atklāšana radniekam vai tuvam draugam; Jūs varat arī lūgt, lai viņi izlasa šo lietošanas instrukciju. Jūs varat lūgt, lai viņi pastāsta Jums, ja ir noraizējušies par Jūsu garastāvokļa vai uzvedības izmaiņām.

Smagas ādas reakcijas

Saistībā ar Benlysta terapiju ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi.

➔ **Ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet Benlysta lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību.**

Neignorējiet svarīgus simptomus

Cilvēkiem, kuri lieto zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, var būt augstāks infekciju risks, ieskaitot retu, bet nopietnu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par *progresējošo multifokālo leukoencefalopātiju* (PML).

➔ **Pirms lietošanas izlasiet sadaļu “Paaugstināts galvas smadzeņu infekcijas risks” šīs instrukcijas 4. punktā.**

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, Jums un Jūsu veselības aprūpes sniedzējam jāpieraksta Benlysta sērijas numurs. Šo informāciju Jums ieteicams pierakstīt gadījumam, ja Jums to vaicās nākotnē.

Bērni un pusaudži

Benlysta zemādas injekcijas ar pilnšļirci nav paredzētas bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Benlysta

Pastāstiet savam ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Obligāti pastāstiet savam ārstam, ja Jūs ārstē ar zālēm, kas ietekmē imūno sistēmu, arī jebkādam zālēm, kas ietekmē B limfocītus (lieto, lai ārstētu vēzi vai iekaisīgas slimības).

Šādu zāļu lietošana kopā ar Benlysta var padarīt Jūsu imūno sistēmu vājāku. Tas var palielināt nopietnas infekcijas risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība

- **Lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi** ārstēšanas ar Benlysta laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas.

Grūtniecība

Parasti Benlysta nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecība**, Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts izlems, vai Jums drīkst ievadīt Benlysta.
- **Ja Jums Benlysta terapijas laikā iestājas grūtniecība**, pastāstiet par to ārstam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Iespējams, ka Benlysta var izdalīties mātes pienā. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Jums vajadzētu pārtraukt Benlysta terapiju, kamēr barojat bērnu ar krūti, vai arī Jums vajadzētu pārtraukt bērna barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Benlysta var izraisīt blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Benlysta satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,1 mg polisorbāta 80 katrā pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

Benlysta saturu nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Benlysta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Benlysta katru nedēļu zem ādas jāinjicē vienā un tajā pašā nedēļas dienā.

Cik daudz jālieto

Pieaugušie (no 18 gadu vecuma)

Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ieteicamā deva ir 200 mg (viss vienas pilnšļirces saturs) reizi nedēļā.

Vilkēdes izraisīts nefrīts

Ieteicamā deva var mainīties. Ārsts Jums nozīmēs vispiemērotāko devu:

- 200 mg (visu vienas šļirces saturu) reizi nedēļā
vai

- 400 mg (visu divu šļirču saturu vienā dienā) reizi nedēļā četras nedēļas pēc kārtas. Vēlāk ieteicamā deva ir 200 mg (viss vienas šļirces saturs) reizi nedēļā.

Ja vēlaties mainīt savu devu ievadīšanas dienu

Ievadiet zāles jaunizvēlētajā dienā (arī tad, ja kopš pēdējās devas ir pagājis mazāk par vienu nedēļu). Sākot ar šo dienu, turpiniet ievērot jauno iknedēļas shēmu.

Benlysta injicēšana

Ārsts vai medmāsa parādīs Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā injicēt Benlysta. Jūsu pirmo injekciju, izmantojot Benlysta pilnšļirci, uzraudzīs ārsts vai medmāsa. Pēc tam, kad Jūs apmācīs, kā lietot pilnšļirci, ārsts vai medmāsa var izlemt, ka Jūs varat sev ievadīt injekciju pats vai arī to var izdarīt Jūsu aprūpētājs. Ārsts vai medmāsa arī izstāstīs, kādas pazīmes un simptomi ir obligāti jāņem vērā, lietojot Benlysta, jo ir iespējamās nopietnas alerģiskas reakcijas (skatīt: "*Alerģiskas reakcijas*" 4. punktā).

Jūs injicēsiet Benlysta sev zem ādas vēdera zonā vai arī augšstilbā.

Benlysta zemādas injekcijas nedrīkst injicēt vēnā (*intravenozi*).

Pilnšļirces lietošanas norādījumi ir sniegti šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Benlysta vairāk, nekā noteikts

Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medmāsu, kas novēros, vai Jums nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un ārstēs šos simptomus, ja tas būs nepieciešams. Ja iespējams, parādiet viņiem šo iepakojumu vai lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Benlysta

Aizmirsto devu injicējiet, tiklīdz to atcerieties. Tad turpiniet ievērot savu iknedēļas shēmu, kā parasti, vai sāciet jaunu iknedēļas shēmu no dienas, kad injicējāt aizmirsto devu.

Ja nepamanījāt, ka esat izlaidis devu, līdz brīdim, kad pienācis laiks nākamās devas ievadīšanai, vienkārši injicējiet šo devu, kā plānots.

Benlysta terapijas pārtraukšana

Ārsts izlems, vai Jums ir jāpārtrauc Benlysta ievadīšana.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Benlysta lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem smagas ādas reakcijas simptomiem:

- uz rumpja redzami sarkanīgi plankumi, kas izskatās kā šautuves mērķiem līdzīgas makulas vai apli, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās vai čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šo blakusparādību ziņošanas biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Alerģiskas reakcijas – nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības

Benlysta var izraisīt reakcijas pret infūziju vai alerģiskas (*paaugstinātas jutības*) reakcijas.

Tās ir bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem). Tās dažreiz var būt smagas (retāk sastopamas, rodas līdz 1 no 100 cilvēkiem) un var būt dzīvībai bīstamas. Šādu reakciju iespējamība ir lielāka Benlysta pirmās vai otrās ievadīšanas dienā, taču reakcija var būt vēlīna un attīstīties dažas dienas vēlāk.

Nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas jebkurš no tālāk norādītajiem alerģijas vai ar infūziju saistītas reakcijas simptomiem:

- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums;
- sāpīga elpošana, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums;
- izsitumi;
- niezoši, pacelti mezgliņi uz ādas vai nātrene.

Reti ir iespējamās mazāk smagas vēlīnas reakcijas pret Benlysta, parasti 5 līdz 10 dienas pēc infūzijas.

Tās izpaužas ar tādiem simptomiem, kā izsitumi, slikta dūša, nogurums, sāpes muskuļos, galvassāpes un sejas pietūkums.

Ja Jums ir šādi simptomi, īpaši tad, ja ir vairāki no tiem vienlaicīgi:

➔ **informējiet savu ārstu vai medmāsu.**

Infekcijas

Benlysta var palielināt iespēju saslimt ar dažādām infekcijām, arī urīnceļu un elpceļu infekcijām. Tās ir ļoti bieži sastopamas un var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem. Dažas infekcijas var būt smagas un retākos gadījumos var izraisīt nāvi.

Ja Jums ir kāds no šiem infekcijas simptomiem:

- drudzis un (vai) drebuļi;
 - klepus, elpošanas traucējumi;
 - caureja, vemšana;
 - dedzināšanas sajūta urinējot, bieža urinēšana;
 - silta, sarkana vai sāpīga āda vai iekaisuma perēkļi uz ķermeņa,
- ➔ **nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu.**

Depresija un pašnāvība

Benlysta lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par depresiju, domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Depresija var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem, bet domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi var būt līdz 1 no 100 cilvēkiem. Ja jūtaties nomākts vai Jums rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai citas mokošas domas, vai esat nomākts un novērojat šo simptomu pastiprināšanos vai Jums rodas jauni simptomi:

➔ **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.**

Paaugstināts galvas smadzeņu infekcijas risks

Zāles, kas pavājina imūno sistēmu, piemēram, Benlysta, var paaugstināt risku saslimt ar retu, bet nopietnu un dzīvībai bīstamu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par *progresējošo multifokālo leikoencefalopātiju* (PML).

PML **simptomi** ietver:

- atmiņas zudumu,
- apgrūtinātu domāšanu,
- apgrūtinātu runāšanu un iešanu,
- redzes zudumu.

➔ **Nekavējoties informējiet savu ārstu,** ja Jums ir jebkuri no šiem simptomiem vai līdzīgas problēmas, kas ir ilgušas vairāk par dažām dienām.

Ja Jums šie simptomi jau ir bijuši pirms Benlysta terapijas sākšanas:

➔ **nekavējoties informējiet savu ārstu,** ja pamanāt šo simptomu izmaiņas.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- bakteriālas infekcijas (*skatīt "Infekcijas" iepriekš tekstā*).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- paaugstināta ķermeņa temperatūra vai drudzis;
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, izsitumi, apsārtums, ādas nieze vai pietūkums Benlysta injicēšanas vietā;
- niezoši, piepacelti izsitumi (nātrene), izsitumi uz ādas;
- mazs leukocītu skaits (var noteikt asins analīzēs);
- deguna, rīkles vai vēdera infekcija;
- sāpes plaukstās vai pēdās;
- migrēna;
- slikta dūša, caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas **kontakttinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Benlysta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atsevišķu Benlysta pilnšļirci, sargājot no gaismas, istabas temperatūrā (līdz 25 °C) var uzglabāt ne ilgāk par 12 stundām. Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirce **jāizlieto 12 stundu laikā vai jāiznīcina**.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Benlysta satur

Aktīvā viela ir belimumabs.

Katrā 1 ml pilnšļircē ir 200 mg belimumaba.

Citas sastāvdaļas ir arginīna hidrohlorīds, histidīns, histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433), nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju par polisorbāta 80 un nātrijs saturu skatīt 2. punktā.

Benlysta ārējais izskats un iepakojums

Benlysta ir pieejams kā 1 ml bezkrāsaina vai iedzeltena šķīduma vienreizlietojamā pilnšļircē ar adatas uzgali.

Pieejams iepakojumos ar 1 vai 4 pilnšļircēm katrā iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

<-----

Pilnšļirces lietošanas secīgi norādījumi

Reizi nedēļā: tikai pieaugušajiem

Vispirms izlasiet šīs sadaļas!

Rīkojieties atbilstoši šiem norādījumiem par to, kā pareizi lietot pilnšļirci. Šo norādījumu ignorēšana var ietekmēt pilnšļirces darbību. Jums būs jāsaņem arī apmācība par to, kā pareizi lietot pilnšļirci.

Benlysta paredzēts lietošanai **tikai zem ādas** (*subkutāni*).

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, Jums un Jūsu veselības aprūpes sniedzējam jāpieraksta Benlysta sērijas numurs. Šo informāciju Jums ieteicams pierakstīt gadījumam, ja Jums to vaicās nākotnē.

Uzglabāšana

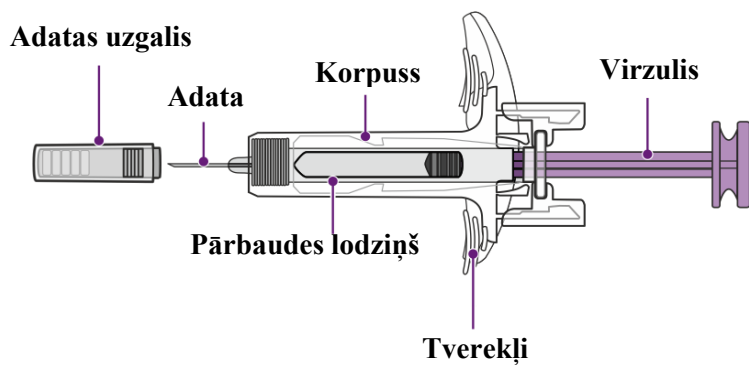
- Izņemiet no ledusskapja 30 minūtes pirms injekcijas veikšanas.
- Uzglabājiet kastītē, lai sargātu no gaismas.
- Uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Sargājiet no karstuma un saules gaismas iedarbības.
- **Nedrīkst** sasaldēt. Ja pilnšļirce ir bijusi sasalusi, **neizmantojiet** šo pildspalvveida pilnšļirci, pat ja tā ir atkausēta.
- **Nelietojiet** un **nelieciet** atpakaļ ledusskapī, ja tā atstāta istabas temperatūrā ilgāk par 12 stundām.

Brīdinājumi

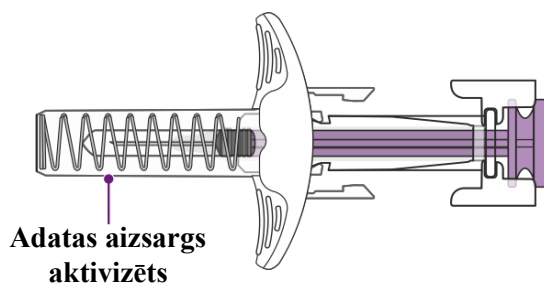
- Pilnšļirce ir jālieto vienu reizi un pēc tam jāizmet.
- **Nedodiet** savu Benlysta pilnšļirci citai personai.
- **Nekratiet.**
- **Nelietojiet**, ja tā nomesta uz cietas virsmas.
- Adata uzgali ņemiet nost tikai **tieši pirms** pašas injekcijas.

Benlستا pilnšļirces sastāvdaļas

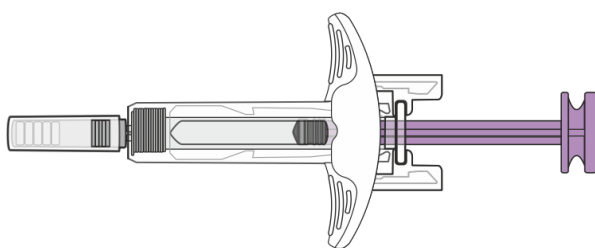
Pirms lietošanas



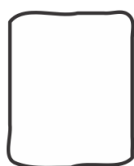
Pēc lietošanas — adatu nosedz adatas aizsargs



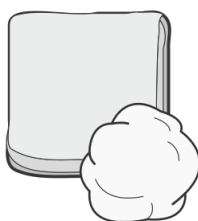
Injekcijai nepieciešamie piederumi



Benlستا pilnšļirce



Spirta tampons
(nav iekļauts)



**Marles tampons vai
vates piciņa**
(nav iekļauti)

1. Savāciet un pārbaudiet piederumus

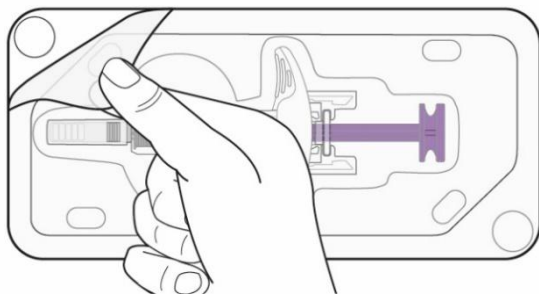
Savāciet piederumus

- Izņemiet no ledusskapja vienu aizvalcēto veidni, kurā ir viena pilnšļirce.
- Pārējās pilnšļirces ielieciet atpakaļ ledusskapī.
- Atrodiet ērtu, labi apgaismotu un tīru virsmu, un novietojiet turpmāk minētos piederumus tā, lai tie būtu pa rokai:
 - Benlysta pilnšļirce,
 - spirta tampons (*nav iekļauts iepakojumā*),
 - marles tampons vai vates piciņa (*nav iekļauti iepakojumā*),
 - tvertne ar cieši uzliekamu vāku šļirces izmešanai (*nav iekļauta iepakojumā*).
- **Neveiciet injekciju**, ja Jums nav visu piederumu.

Izņemiet šļirci

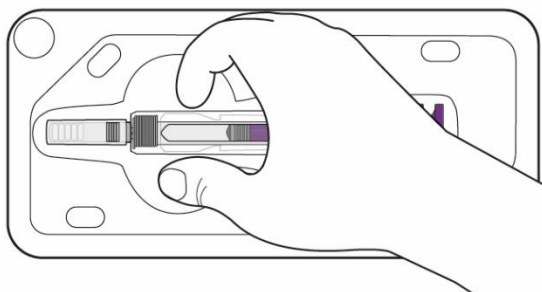
- Noplēsiet plēvi, sākot no veidnes stūra. (*1. attēls*)

1. attēls



- Turot pilnšļirci aiz vidusdaļas (netālu no pārbaudes lodziņa), uzmanīgi izņemiet pilnšļirci no veidnes. (*2. attēls*)

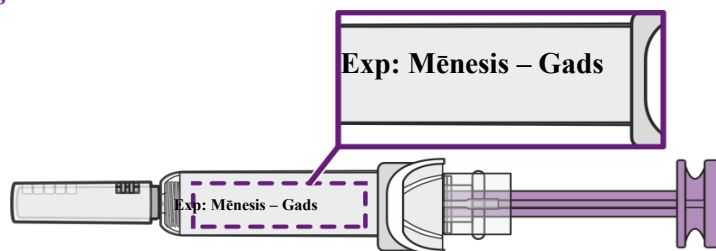
2. attēls



Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces. (*3. attēls*)

3. attēls



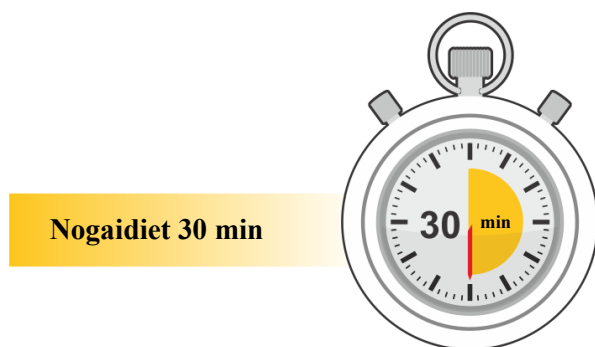
- **Nelietojiet**, ja derīguma termiņš ir beidzies.

2. Sagatavojiet un pārbaudiet pilnšļirci

Ļaujiet sasilt līdz istabas temperatūrai.

- Atstājiet pilnšļirci istabas temperatūrā uz 30 minūtēm. (4. attēls) Auksta Benlysta injicēšanai var būt nepieciešams vairāk laika, un tā var būt nepatīkama.

4. attēls

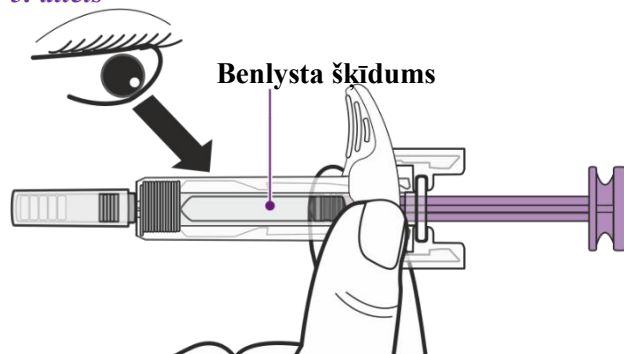


- **Nesildiet** šļirci nekādā citā veidā. Piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai saules gaismā.
- **Neņemiet nost** adatas uzgali šai laikā.

Aplūkojiet Benlysta šķīdumu

- Ieskatieties pārbaudes lodziņā, lai pārliecinātos, ka Benlysta šķīdums ir bezkrāsains vai iedzeltens. (5. attēls)
 - Ja šķīdumā redzat vienu vai vairākus burbulīšus, tas ir normāli.

5. attēls



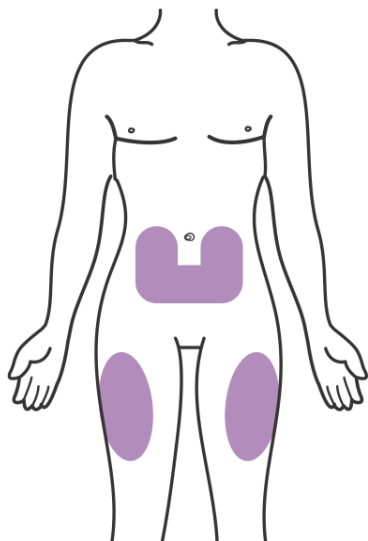
- **Nelietojiet**, ja šķīdums izskatās duļķains, ir mainījis krāsu vai tajā ir daļiņas.

3. Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu

- Izvēlieties injekcijas vietu (vēderu vai augšstilbu), kā redzams 6. attēlā.

6. attēls

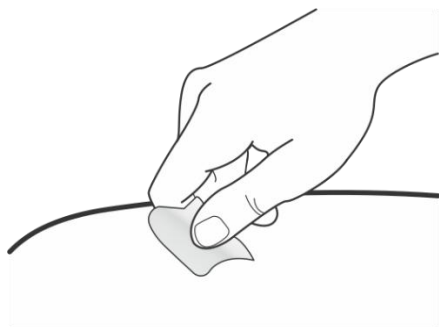


- Ja pilnas devas ievadīšanai ir nepieciešamas divas injekcijas, kas tiek izdarītas vienā ķermeņa daļā, injekcijas vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā.
- **Neinjicējiet** vienmēr vienā un tajā pašā vietā. Tā jārīkojas, lai izvairītos no ādas sacietēšanas.
- **Neinjicējiet** vietās, kur āda ir sāpīga, ar asinsizplūdumu, apsārtusi vai cieta.
- **Neinjicējiet** 5 cm attālumā no nabas.

Notīriet injekcijas vietu

- Nomazgājiet rokas.
- Notīriet injekcijas vietu, noslaukot to ar spirta tamponu (7. attēls). Ļaujiet ādai nožūt gaisā.

7. attēls



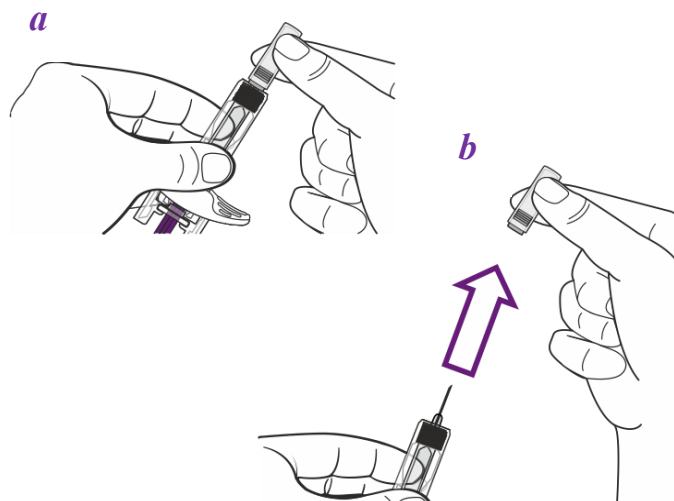
- **Vairs nepieskarieties** šai zonai līdz injekcijas veikšanai.

4. Sagatavojieties injekcijai

Noņemiet adatas uzgali!

- **Adata uzgali** ņemiet nost tikai tieši pirms pašas injekcijas.
- Pilnšļirci turiet aiz korpusa un ar adatu prom no sevis. (8a. attēls)
- Noņemiet adatas uzgali, to vienkārši novelkot. (8b. attēls)

8. attēls



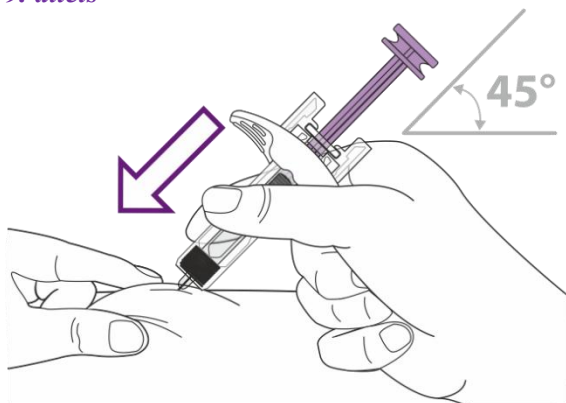
- Jūs varbūt ieraudzīsiet šķidruma pilienus adatas galā. Tas ir normāli.
- **Neļaujiet** adatai pieskarties nevienai virsmai.
- **Neizspiediet** gaisa burbulīšus no šļirces.
- **Nelieciet** adatas uzgali atpakaļ uz šļirces.

5. Injicējiet Benlysta un pārbaudiet

Ievadiet adatu

- Turiet šļirci vienā rokā.
- Ar brīvo roku saudzīgi saspiediet ādu ap injekcijas vietu. (9. attēls)
- Visu adatu, virzot šaurā leņķī (45°), ar zibenīgu kustību ievadiet saspiestās ādas krokā.

9. attēls

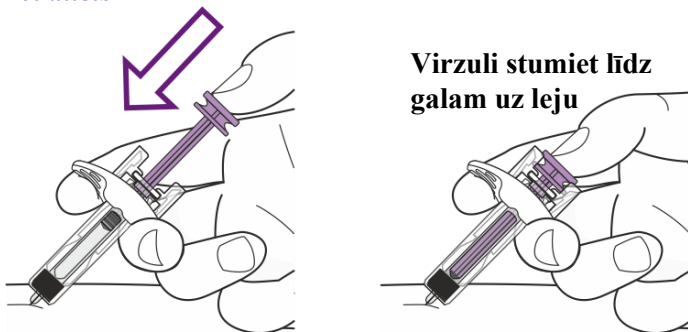


- Kad adata ir pilnīgi ievadīta, atlaidiet saspiesto ādu.

Pabeidziet injekciju

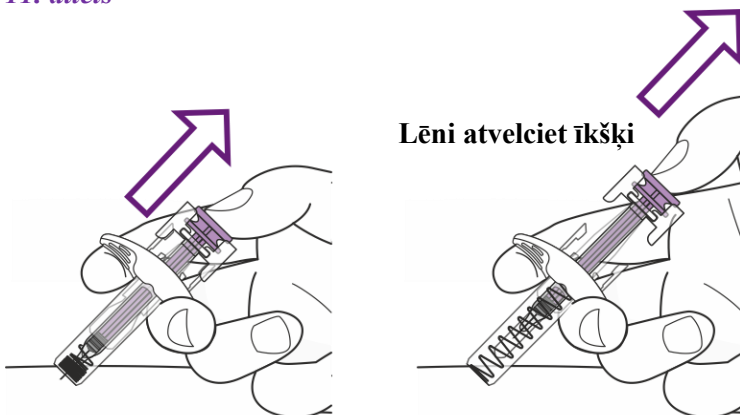
- Virzuli stumiet līdz galam uz leju, līdz ir injicēts viss šķīdums. (10. attēls)

10. attēls



- Turot šļirci, lēni atvelciet īkšķi, ļaujot virzulim pacelties (11. attēls).
 - Adata automātiski ievilksies adatas aizsargā.

11. attēls



Pārbaudiet injekcijas vietu

Injekcijas vietā var būt nedaudz asiņu.

- Ja nepieciešams, piespiediet injekcijas vietai vates piciņu vai marles tamponu.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

6. Izmetiet izlietoto pilnšļirci

Izmetiet izlietoto pilnšļirci

- Izlietoto pilnšļirci un adatas uzgali izmetiet tvertnē ar cieši piegulošu vāku.
- Jautājiet ārstam vai farmaceitam, lai uzzinātu, kā pareizi izmest izlietoto pilnšļirci vai tvertni ar izlietotajām pilnšļircēm.
- Ne izlietoto pilnšļirci, ne tvertni ar izlietotajām pilnšļircēm **nedrīkst** pārstrādāt vai izmest sadzīves atkritumos.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *belimumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Benlysta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Benlysta ievadīšanas
3. Kā lietot Benlysta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Benlysta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Benlysta un kādam nolūkam to lieto

Ar infūziju ievadīta Benlysta ir zāles, ko lieto vilkēdes (sistēmiskas sarkanās vilkēdes, SLE) **ārstēšanai** pieaugušajiem un bērniem (no 5 gadu vecuma), kuriem, neskatoties uz standarta ārstēšanu, slimības aktivitāte joprojām ir augsta. Benlysta tiek lietots arī kombinācijā ar citām zālēm, lai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ārstētu aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu (ar vilkēdi saistītu nieru iekaisumu).

Vilkēde ir slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma (sistēma, kas cīnās pret infekciju) uzbrūk šūnām un audiem, izraisot iekaisumu un orgānu bojājumu. Tā var skart gandrīz jebkuru ķermeņa orgānu, un tiek uzskatīts, ka tajā ir iesaistīti leikocīti, ko sauc par *B limfocītiem*.

Benlysta satur **belimumabu** (*monoklonālu antivielu*). Tā mazina B limfocītu skaitu asinīs, bloķējot BLyS – olbaltumvielu, kas palīdz B limfocītiem ilgāk dzīvot un kuras līmenis ir augsts cilvēkiem ar vilkēdi.

Jums ievadīs Benlysta, kā arī lietos Jūsu parastos vilkēdes ārstēšanas līdzekļus.

2. Kas Jums jāzina pirms Benlysta ievadīšanas

Nelietojiet Benlysta šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret belimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) Benlysta sastāvdaļu.
➔ **Jautājiet ārstam**, vai tas varētu attiekties uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Benlysta lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums pašlaik vai ilgstoši ir kāda **infekcija** vai ja Jums bieži rodas infekcijas (skatīt 4. punktu). Ārsts izlems, vai Jums drīkst ievadīt Benlysta;
- ja Jūs plānojat veikt **vaksināciju** vai Jums ir veikta vakcinācija pēdējo 30 dienu laikā. Tieši pirms Benlysta terapijas vai tās laikā nedrīkst ievadīt dažas vakcīnas;
- ja vilkēde ir **skārusi Jūsu nervu sistēmu**;
- ja esat **HIV pozitīvs** vai arī Jums ir **zems imūnglobulīna līmenis**;
- ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijis **B vai C hepatīts**;
- ja Jums ir veikta **kāda orgāna** vai **kaulu smadzeņu**, vai **cilmes šūnu transplantācija**;
- ja Jums ir bijis **vēzis**;
- ja Jums kādreiz pēc Benlysta lietošanas ir bijuši **izteikti izsitumi, ādas lobīšanās, pūslīši un/vai čūlas mutē**.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja kaut kas no minētā varētu attiekties uz Jums.

Depresija un pašnāvība

Benlysta lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par depresiju, domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš ir bijis kāds no šiem traucējumiem. Ja jebkurā brīdī ārstēšanas laikā šādi simptomi Jums rodas no jauna vai pastiprinās:

➔ **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.**

Ja jūtaties nomākts vai Jums rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, iespējams, ka var palīdzēt šo sajūtu un domu atklāšana radniekam vai tuvam draugam; Jūs varat arī lūgt, lai viņi izlasa šo lietošanas instrukciju. Jūs varat lūgt, lai viņi pastāsta Jums, ja ir noraizējušies par Jūsu garastāvokļa vai uzvedības izmaiņām.

Smagas ādas reakcijas

Saistībā ar Benlysta terapiju ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi.

➔ **Ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet Benlysta lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību.**

Neignorējiet svarīgus simptomus

Cilvēkiem, kuri lieto zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, var būt augstāks infekciju risks, ieskaitot retu, bet nopietnu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par *progresējošo multifokālo leukoencefalopātiju* (PML).

➔ **Pirms lietošanas izlasiet sadaļu “Paaugstināts galvas smadzeņu infekcijas risks” šīs instrukcijas 4. punktā.**

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, veselības aprūpes speciālistam Jūsu slimības vēsturē ir jāpieraksta Benlysta sērijas numurs. Arī Jūs varat pierakstīt šo informāciju gadījumam, ja Jums to vaicās nākotnē.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzēts lietot:

- bērniem līdz 5 gadu vecumam, kuri slimo ar SLE;
- bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts.

Citas zāles un Benlysta

Pastāstiet savam ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Obligāti pastāstiet savam ārstam, ja Jūs ārstē ar zālēm, kas ietekmē imūnsistēmu arī jebkādas zāles, kas ietekmē B limfocītus (lieto, lai ārstētu vēzi vai iekaisīgas slimības).

Šādu zāļu lietošana kopā ar Benlysta var padarīt Jūsu imūno sistēmu vājāku. Tas var palielināt nopietnas infekcijas risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība

- **Lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi** ārstēšanas ar Benlysta laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas.

Grūtniecība

Parasti Benlysta nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecība**, Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts izlems, vai Jums drīkst ievadīt Benlysta.
- **Ja Jums Benlysta terapijas laikā iestājas grūtniecība**, pastāstiet par to ārstam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Iespējams, ka Benlysta var izdalīties mātes pienā. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Jums vajadzētu pārtraukt Benlysta terapiju, kamēr barojat bērnu ar krūti, vai arī Jums vajadzētu pārtraukt bērna barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Benlysta var izraisīt blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Benlysta satur polisorbātu 80

Benlysta 120 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai: šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 80 katrā flakonā.

Benlysta 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai: šīs zāles satur 2,0 mg polisorbāta 80 katrā flakonā.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

Benlysta saturu nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Taču pirms Benlysta ievadīšanas Jums vai Jūsu bērnam, šīs zāles tiek samaisītas ar nātriju saturošu šķīdumu. Ja Jūs ievērojat vai Jūsu bērns ievēro diētu ar zemu nātrija saturu, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Benlysta

Medmāsa vai ārsts ievadīs Jums Benlysta ar pilieneveida infūziju vēnā (intravenozas infūzijas veidā) 1 stundas laikā.

Pieaugušie un bērni (no 5 gadu vecuma)

Ārsts pieņems lēmumu par pareizo devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu. Ieteicamā deva ir 10 mg uz katru kilogramu (kg) ķermeņa masas.

Parasti Benlysta ievada pirmajā ārstēšanas dienā un pēc tam atkal pēc 14 un 28 dienām. Pēc tam Benlysta parasti ievada ik pēc 4 nedēļām.

Zāles, kuras lieto pirms infūzijas

Ārsts var izlemt pirms Benlysta ievadīšanas dot Jums zāles, kas palīdz mazināt ar infūziju saistītas reakcijas. Tās var būt zāles, ko sauc par prethistamīna līdzekļiem, un zāles paaugstinātas ķermeņa temperatūras pazemināšanai. Jūs rūpīgi pārbaudīs un tad, ja Jums būs kādas reakcijas, tās tiks ārstētas.

Benlysta terapijas pārtraukšana

Ārsts izlems, vai Jums ir jāpārtrauc Benlysta ievadīšana.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Benlysta lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem smagas ādas reakcijas simptomiem:

- uz rumpja redzami sarkanīgi plankumi, kas izskatās kā šautuves mērķiem līdzīgas makulas vai apli, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās vai čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šo blakusparādību ziņošanas biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Alerģiskas reakcijas – nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības

Benlysta var izraisīt reakcijas pret infūziju vai alerģiskas (*paaugstinātas jutības*) reakcijas.

Tās ir bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem). Tās dažreiz var būt smagas (retāk sastopamas, rodas līdz 1 no 100 cilvēkiem) un var būt dzīvībai bīstamas. Šādu reakciju iespējamība ir lielāka Benlysta pirmās vai otrās ievadīšanas dienā, taču reakcija var būt vēlīna un attīstīties dažas dienas vēlāk.

Nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas jebkurš no tālāk norādītajiem alerģijas vai ar infūziju saistītas reakcijas simptomiem:

- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums;
- sēcoša elpošana, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums;
- izsitumi;
- niezoši, pacelti mezgliņi uz ādas vai nātrene.

Reti ir iespējamās mazāk smagas vēlīnas reakcijas pret Benlysta, parasti 5 līdz 10 dienas pēc infūzijas.

Tās izpaužas ar tādiem simptomiem, kā izsitumi, slikta dūša, nogurums, sāpes muskuļos, galvassāpes un sejas pietūkums.

Ja Jums ir šādi simptomi, īpaši tad, ja ir vairāki no tiem vienlaicīgi:

➔ **informējiet savu ārstu vai medmāsu.**

Infekcijas

Benlysta var palielināt iespēju saslimt ar dažādām infekcijām, arī urīnceļu un elpceļu infekcijām, un lielāks šādu blakusparādību risks var būt mazākiem bērniem. Tās ir ļoti bieži sastopamas un var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem. Dažas infekcijas var būt smagas un retākos gadījumos var izraisīt nāvi.

Ja Jums ir kāds no šiem infekcijas simptomiem:

- drudzis un (vai) drebuļi;
- klepus, elpošanas traucējumi;
- caureja, vemšana;

- dedzināšanas sajūta urinējot, bieža urinēšana;
 - silta, sarkana vai sāpīga āda vai iekaisuma perēkļi uz ķermeņa.
- ➔ **Nekavējoties informējiet savu ārstu vai medmāsu.**

Depresija un pašnāvība

Benlysta lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par depresiju, domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Depresija var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem, bet domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi var būt līdz 1 no 100 cilvēkiem. Ja jūtaties nomākts vai Jums rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai citas mokošas domas, vai esat nomākts un novērojat šo simptomu pastiprināšanos vai Jums rodas jauni simptomi:

➔ **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.**

Paaugstināts galvas smadzeņu infekcijas risks

Zāles, kas pavājina imūno sistēmu, piemēram, Benlysta, var paaugstināt risku saslimt ar retu, bet nopietnu un dzīvībai bīstamu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par *progresējošo multifokālo leukoencefalopātiju* (PML).

PML **simptomi** ietver:

- atmiņas zudumu,
- apgrūtinātu domāšanu,
- apgrūtinātu runāšanu un iešanu,
- redzes zudumu.

➔ **Nekavējoties informējiet savu ārstu**, ja Jums ir jebkuri no šiem simptomiem vai līdzīgas problēmas, kas ir ilgušas vairāk par dažām dienām.

Ja Jums šie simptomi jau ir bijuši pirms Benlysta terapijas sākšanas:

➔ **nekavējoties informējiet savu ārstu**, ja pamanāt šo simptomu izmaiņas.

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- bakteriālas infekcijas (*skatīt "Infekcijas" iepriekš tekstā*).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- paaugstināta ķermeņa temperatūra vai drudzis;
- niezoši, piepacelti izsitumi (nātrene), izsitumi uz ādas;
- mazs leikocītu skaits (var noteikt asins analīzēs);
- deguna, rīkles vai vēdera infekcija;
- sāpes plaukstās vai pēdās;
- migrēna;
- slikta dūša, caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Benlysta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Benlysta satur

- Aktīvā viela ir belimumabs.
Vienā 5 ml flakonā ir 120 mg belimumaba.
Vienā 20 ml flakonā ir 400 mg belimumaba.
Pēc šķīdināšanas šķīdums satur 80 mg belimumaba vienā ml.
- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts (E 330), nātrijs citrāts (E 331), saharoze un polisorbāts 80 (E 433). Sīkāku informāciju par polisorbāta 80 un nātrija saturu skatīt 2. punktā.

Benlysta ārējais izskats un iepakojums

Benlysta ir pieejams kā balts līdz gandrīz balts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas iepildīts stikla flakonā ar silikonizētu gumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai – par šķīdināšanu, atšķaidīšanu un ievadīšanu

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

1) Kā jāšķīdina Benlysta

Šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Ļaujiet flakonam 10 līdz 15 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai (no 15 °C līdz 25 °C).

Veicot šķīdināšanu un atšķaidīšanu, flakona aizbāžņa caurduršanai ieteicams lietot 21.-25. izmēra adatu.

BRĪDINĀJUMS: 5 ml un 20 ml flakonu saturs tiek šķīdināts ar atšķirīgiem šķīdinātāja tilpumiem, skatīt tālāk:

120 mg flakons

Vienreizējai lietošanai paredzētā Benlysta 120 mg flakona saturu šķīdina 1,5 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo belimumaba koncentrāciju 80 mg/ml.

400 mg flakons

Vienreizējai lietošanai paredzētā Benlysta 400 mg flakona saturu šķīdina 4,8 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo belimumaba koncentrāciju 80 mg/ml.

Benlysta daudzums	Flakona lielums	Šķīdinātāja tilpums	Galīgā koncentrācija
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Injekciju ūdens strūkļa jāvērs pret flakona sāniem, lai mazinātu putu veidošanos. Viegli groziet flakonu 60 sekundes. Šķīdināšanas laikā turiet flakonu istabas temperatūrā (15 °C līdz 25 °C), viegli groziet flakonu 60 sekundes ik pēc 5 minūtēm, līdz pulveris ir izšķīdis. **Nekratīt.** Parasti pulveris ir pilnībā izšķīdis 10-15 minūšu laikā pēc ūdens pievienošanas, bet šķīšana var ilgt līdz 30 minūtēm. Sargiet izšķīdināto pulveri no saules gaismas.

Ja Benlysta šķīdināšanai tiek izmantota mehāniska ierīce, tās griešanās ātrums nedrīkst pārsniegt 500 apgriezienus minūtē un flakonu nedrīkst grozīt ilgāk par 30 minūtēm.

2) Pirms Benlysta atšķaidīšanas

Pēc pulvera izšķīšanas šķīdumam jābūt opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam, bez sīkām daļiņām. Tomēr paredzams, ka veidosies nelieli gaisa pūslīši, un tas ir pieņemami.

120 mg flakons

Pēc pulvera izšķīdināšanas no katra 5 ml flakona var iegūt 1,5 ml (atbilst 120 mg belimumaba) šķīduma.

400 mg flakons

Pēc pulvera izšķīdināšanas no katra 20 ml flakona var iegūt 5 ml (atbilst 400 mg belimumaba) šķīduma.

3) Kā jāatšķaida infūziju šķīdums

Infūziju šķīduma koncentrāts jāatšķaida līdz 250 ml tilpumam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu infūzijām. Ja pacienta ķermeņa masa ir 40 kg vai mazāka, var uzskatīt, ka infūziju maisi ar 100 ml šo atšķaidīšanas līdzekļu nodrošina, ka belimumaba galīgā koncentrācija infūziju maisā nepārsniedz 4 mg/ml.

5 % glikozes šķīdumi intravenozai lietošanai nav saderīgi ar Benlysta, un tos nedrīkst lietot.

No 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda, 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīduma infūzijām 250 ml (vai 100 ml) pudeles vai infūziju maisa paņemiet un iznīciniet tilpumu, kas ir līdzvērtīgs pagatavotā Benlysta šķīduma tilpumam, kāds nepieciešams pacienta devai. Pēc tam pievienojiet nepieciešamo pagatavotā Benlysta šķīduma tilpumu infūziju maisā vai pudelē. Lēni apgrieziet maisu vai pudeli otrādi, lai sajauktu šķīdumu. Flakonos atlikušais neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet Benlysta šķīdumu, vai tas nesatur sīkas daļiņas un nav mainījusies tā krāsa. Ja konstatējat sīkas daļiņas vai krāsas pārmaiņas, iznīciniet šķīdumu.

Pagatavotais šķīdums, ja tas netiek lietots uzreiz, jāsargā no tiešas saules gaismas un jāuzglabā ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Šķīdumus, kas atšķaidīti ar 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, drīkst uzglabāt temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C).

Kopējais laiks no Benlysta izšķīdināšanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 8 stundas.

4) Kā jāievada atšķaidītais šķīdums

Benlysta ievada 1 stundu ilgās infūzijas veidā.

Benlysta nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaikus ar citiem līdzekļiem caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu.

Nesaderība starp Benlysta un polivinilhlorīda vai poliolefīna maisiem nav novērota.
