

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg ta' belimumab.

Belimumab huwa antikorp monoklonali IgG1 λ uman, magħmul f'linja ta' ċelluli mammiferi (NS0) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 0.1 mg polysorbate 80.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, ta' bla kulur għal isfar ċar, b'pH ta' 6 u osmolalità ta' 270 – 320 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Benlysta huwa indikat bħala terapija miżjuda ma' ohrajn f'pazjenti b'età ta' 5 snin u akbar li għandhom lupus erythematosus sistemiku (SLE, *systemic lupus erythematosus*) attiv u pożittiv għal awtoantikorpi bi grad għoli ta' attività tal-marda (eż. pożittiv għal anti-dsDNA u b'kompliment baxx) minkejja terapija standard (ara sezzjoni 5.1).

Benlysta huwa indikat flimkien ma' terapiji standard immunosoppressivi għat-trattament ta' pazjenti adulti b'nefrite tal-lupus attiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Benlysta għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta' SLE. Huwa rakkomandat li l-ewwel injezzjoni taht il-ġilda ta' Benlysta tingħata taht is-superviżjoni ta' professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa f'ambjent li jkun ikkwalifikat biżżejjed sabiex jimmaniġġja reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, jekk ikun meħtieġ. Il-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandu jipprovi taħriġ xieraq fit-teknika ta' taht il-ġilda u edukazzjoni dwar sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjent jista' jinjetta lilu nnifsu, jew il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent tista' tagħti Benlysta wara li l-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jiddetermina li dan ikun xieraq.

Għall-pazjenti taht l-età ta' 10 snin, Benlysta pinna mimlija għal-lest għandu jingħata minn professjonist fil-kura tas-saħħa jew persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent imħarrġa biex tagħmel dan.

Požologija

SLE

Il-kundizzjoni tal-pazjent għandha tiġi evalwata kontinwament. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament b'Benlysta jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fil-kontroll tal-marda wara 6 xhur ta' trattament.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg darba fil-ġimgħa, mogħtija taħt il-ġilda. Id-dożaġġ mhuwiex ibbażat fuq il-piż (ara sezzjoni 5.2).

Tfal u adolexxenti (mill-età ta' 5 snin sa inqas minn 18-il sena)

Id-doża rakkomandata, mogħtija minn taħt il-ġilda, hija bbażata fuq il-piż (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Piż tal-ġisem	Doża rakkomandata
≥ 50 kg	200 mg darba fil-ġimgħa
30 to < 50 kg	200 mg kull 10 ijiem
15 to < 30 kg	200 mg kull ġimagħtejn

Nefrite tal-lupus

Adulti

F'pazjenti li jibdew terapija b'Benlysta għal nefrite tal-lupus attiva, il-kors tad-dożaġġ rakkomandat huwa doża ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg) darba fil-ġimgħa għal 4 dozi, imbagħad 200 mg darba fil-ġimgħa wara dan. F'pazjenti li jkomplu t-terapija b'Benlysta għal nefrite tal-lupus attiva, id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 200 mg darba fil-ġimgħa. Benlysta jrid jintuża flimkien ma' kortikosteroidi u mycophenolate jew cyclophosphamide għall-induzzjoni, jew mycophenolate jew azathioprine għall-manteniment. Il-kundizzjoni tal-pazjent għandha tiġi evalwata kontinwament.

Dozi maqbuża

Jekk tinqabeż doża, huwa rakkomandat li din tingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, il-pazjenti jistgħu jkomplu d-dożaġġ fil-jum normali tagħhom tal-ġhoti, jew jibdew skeda ġdida mill-jum li fih tkun ingħatat id-doża maqbuża.

Bdil tal-jum skedat tad-dożaġġ

Jekk il-pazjenti jkunu jixtiequ jibdlu l-jum skedat tad-dożaġġ, tista' tingħata doża ġdida fil-jum ġdid ippreferut tal-ġimgħa. Wara dan, il-pazjent jista' jkompli bl-iskeda l-ġdida minn dak il-jum, anki jekk l-intervall tad-dożaġġ jista' jkun temporanjament inqas mis-soltu.

Tranzizzjoni minn ġhoti ġol-vini għal taħt il-ġilda

SLE

Jekk pazjent b'SLE jkun qed jibdel minn ġhoti ġol-vini ta' Benlysta għal ġhoti taħt il-ġilda, l-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda trid tingħata minn ġimgħa sa 4 ġimgħat wara l-aħħar doża ġol-vini (ara sezzjoni 5.2).

Nefrite tal-lupus

Jekk pazjent b'nefrite tal-lupus ikun qed jaqleb minn ġhoti ġol-vini ta' Benlysta għal ġhoti taħt il-ġilda, huwa rakkomandat li l-ewwel doża ta' 200 mg injezzjoni taħt il-ġilda tingħata minn ġimgħa sa ġimagħtejn wara l-aħħar doża ġol-vini. Din il-bidla tista' ssehh fi kwalunkwe żmien wara li l-pazjent itemm l-ewwel 2 dozi ġol-vini (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Data dwar pazjenti ta' ≥ 65 sena hija limitata (ara sezzjoni 5.1). Benlysta għandu jintuża b'kawtela fl-anzjani. Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Belimumab ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti li għandhom SLE u indeboliment tal-kliewi. Fuq bażi tal-informazzjoni disponibbli, mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew qawwi tal-kliewi. Madankollu hija rakkomadata l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi minhabba nuqqas ta' data (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju speċifiku b'Benlysta f'pazjenti li kellhom indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied x'aktarx ma jkollhomx bżonn aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

SLE

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' għoti ta' Benlysta taħt il-ġilda fit-tfal b'età taħt il-5 snin jew li jiżnu anqas minn 15-il kg ma ġewx determinati. M'hemmx data disponibbli.

Nefrite tal-lupus

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-għoti minn taħt il-ġilda ta' Benlysta fit-tfal u fl-adolesxenti b'età taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. M'hemmx data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pinna mimlija għal-lest trid tintuża biss għall-injezzjoni minn taħt il-ġilda. Is-siti tal-injezzjoni rakkomandati huma l-addome jew il-koxxa. Meta jiġu injettati fl-istess parti, il-pazjenti jridu jingħataw parir biex jużaw sit tal-injezzjoni differenti għal kull injezzjoni; l-injezzjonijiet ma jridux jingħataw f'partijiet fejn il-ġilda tkun sensittiva, imbengla, hamra, jew iebes. Meta tingħata doża ta' 400 mg fl-istess sit, huwa rakkomandat li ż-2 injezzjonijiet individwali ta' 200 mg jingħataw mill-inqas 5 ċm (madwar 2 pulzieri) minn xulxin.

Istruzzjonijiet komprensivi għal għoti taħt il-ġilda ta' Benlysta f'pinna mimlija għal-lest jew f'siringa mimlija għal-lest huma pprovduti fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif (ara Istruzzjonijiet pass b'pass).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Benlysta ma ġiex studjat fil-gruppi ta' pazjenti li ġejjin u mhux rakkomandat meta jkun hemm:

- lupus attiv u qawwi fis-sistema nervuża ċentrali
- HIV

- epatite B jew Ċ fil-passat jew kurrenti
- ipogammaglobulinimja (IgG < 400 mg/dL) jew defiċjenza ta' IgA (IgA < 10 mg/dL)
- storja ta' trapjant ta' organu prinċipali jew trapjant ematopojetiku tal-istem/taċ-ċellula/tal-mudullun jew trapjant tal-kliewi.

L-użu flimkien ma' terapija mmirata lejn iċ-ċelluli B

Data disponibbli ma ssostnix l-ghoti flimkien ta' rituximab ma' Benlysta f'pazjenti b'SLE (ara sezzjoni 5.1). Jinhtieg li tintuża l-kawtela jekk Benlysta jinghata flimkien ma' terapija oħra mmirata lejn iċ-ċelluli B.

Sensittività eċċessiva

L-ghoti taht il-ġilda jew ġol-vini ta' Benlysta jista' jwassal għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jistgħu jkunu severi, u fatali. F'każ ta' reazzjoni qawwija, l-ghoti ta' Benlysta għandu jitwaqqaf u għandha tinghata terapija medika xierqa (ara sezzjoni 4.2). Ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva huwa l-akbar mal-ewwel żewġ dożi; madankollu, ir-riskju jrid jiġi kkunsidrat għal kull għoti. Pazjenti bi storja ta' allergiji jew ta' sensittività eċċessiva sinifikanti għal hafna mediċini jistgħu jkunu f'riskju akbar. Ġiet osservata wkoll rikorrenza ta' reazzjonijiet klinikament sinifikanti wara trattament inizjali xierqa tas-sintomi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Il-pazjenti jridu jiġu avżati li jista' jkun hemm reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, dakinhar, jew diversi jiem wara l-ghoti, u għandhom jiġu infurmati b'sinjali u sintomi potenzjali u l-possibbiltà ta' rikorrenza. Il-pazjenti jridu jinghataw istruzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jesperjenzaw xi wiehed minn dawn is-sintomi. Il-fuljett ta' tagħrif irid ikun disponibbli għall-pazjent. Ġew osservati wkoll reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip li jieħdu ż-żmien biex joħorġu, mhux akuti u inkludew sintomi bħal raxx, nawsja, gheja, majalġja, uġiġh ta' ras, u edema tal-wieċ.

Fi studji kliniċi ġol-vini, reazzjonijiet serji għall-infuzjoni u ta' sensittività eċċessiva inkludew reazzjoni anafilattika, bradikardija, pressjoni baxxa, anġioedima, u dispnea. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Benlysta trab għal konċentrat hħal soluzzjoni għall-infuzjoni (sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Il-mod ta' kif jaħdem belimumab jista' jżid ir-riskju għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fl-adulti u fit-tfal bil-lupus, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi, u tfal iżgħar jistgħu jkunu f'riskju akbar. Fi studji kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet simili fost il-gruppi ta' Benlysta u tal-plaċebo; madankollu, infezzjonijiet fatali (eż. pulmonite u sepsi) seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li rċievu Benlysta meta mqabbla ma' dawġ li rċievu plaċebo (ara sezzjoni 4.8). Għandu jiġi kkunsidrat it-tilqim pnemwokokkali qabel il-bidu ta' trattament b'Benlysta. Benlysta ma jridx jinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet serji attivi (li jinkludu infezzjonijiet kroniċi serji). Jinhtieg li t-tobba jaġixxu b'kawtela u għandhom jivvalutaw bir-reqqa jekk il-benefiċċji humiex mistennija li jisbqu r-riskju meta jikkunsidraw l-użu ta' Benlysta f'pazjenti bi storja ta' infezzjoni rikorrenti. It-tobba jeħtieġ javżaw lill-pazjenti biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni. Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni waqt li jkunu qed jieħdu trattament b'Benlysta jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tinghata konsiderazzjoni b'reqqa għall-interruzzjoni ta' terapija immunosoppressanti inkluż Benlysta sakemm l-infezzjoni tiġi riżolta. Ir-riskju li wiehed juża Benlysta f'pazjenti b'tuberkulożi attiva jew mingħajr sintomi mhuwiex magħruf.

Depressjoni u suwiċidalità

Fi studji kliniċi kkontrollati ġol-vini u taht il-ġilda, ġew irrappurtati disturbi psikjatriċi (depressjoni, ideat u mġiba ta' suwiċidju inkluż suwiċidji) b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li rċievu Benlysta (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom jivvalutaw ir-riskju ta' depressjoni u suwiċidju billi jqisu l-istorja medika u l-istatus psikjatriku attwali tal-pazjent qabel it-trattament b'Benlysta u għandhom ikomplu jimmonitorjaw il-pazjenti

waqt it-trattament. It-tobba jridu javżaw lill-pazjenti (u lill-persuni li jiehdu hsiebhom fejn xieraq) biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom fil-każ ta' sintomi psikjatriċi godda jew li jiġgravaw. F'pazjenti li jesperjenzaw sintomi bħal dawn, it-twaqqif tat-trattament irid jiġi kkunsidrat.

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS - *Stevens-Johnson syndrome*) u n-nekroliżi epidermali tossika (TEN- *toxic epidermal necrolysis*), li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, ġew irrapportati f'assoċjazzjoni ma' trattament b'Benlysta. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' SJS u TEN u mmonitorjati mill-viċin għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li huma suġġestivi ta' dawn ir-reazzjonijiet, Benlysta għandu jiġi rtirat minnufih u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv. Jekk il-pazjent żviluppa SJS jew TEN bl-użu ta' Benlysta, it-trattament b'Benlysta m'għandux jerga' jinbeda f'dan il-pazjent f'kwalunkwe hin.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) ġiet irrappurtata b'trattament b'Benlysta għal SLE. It-tobba jridu jkunu attenti b'mod partikolari għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjenti jistgħu ma jinnutawx (eż., sintomi jew sinjali konoxxittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi godda jew li qed imorru għall-aġħar, u jekk dawn is-sintomi/sinjali jseħħu, wieħed għandu jikkunsidra li jirreferi l-pazjent għand newroloġista u jridu jiġu kkunsidrati miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML skont kif klinikament indikat. Jekk tiġi ssuspettata PML, it-terapija immunosoppressiva, inkluż Benlysta, trid tiġi sospiża sakemm PML tiġi eskluża. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-terapija immunosoppressiva, inkluż Benlysta, trid titwaqqaf.

Tilqim

Tilqim ħaj m'għandux jingħata sa 30 jum qabel jew flimkien ma' Benlysta minħabba li s-sigurtà klinika ma ġietx stabbilita. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjonijiet minn persuni li qed jirċievu tilqim ħaj lil pazjenti li qed jirċievu Benlysta.

Minħabba l-mod ta' kif jaħdem, belimumab jista' jfixxkel ir-rispons għat-tilqim. Madankollu, fi studju żgħir li evalwa r-rispons għall-vaċċin pnewmokokkali 23-valenti, risponsi immuni globali għas-serotipi differenti kienu simili f'pazjenti SLE li jirċievu Benlysta meta mqabbla ma' daww li jirċievu trattament immunosoppressiva standard fil-hin tal-vaċċinazzjoni. M'hemmx biżżejjed tagħrif biex jinsiltu konkluzjonijiet dwar rispons għal tilqim ieħor.

Data limitata tissuggerixxi li Benlysta ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-ħila li wieħed iżomm ir-rispons immuni protettiv għal tilqim li tiegħed qabel l-ġħoti ta' Benlysta. F'sottostudju, grupp żgħir ta' pazjenti li qabel kienu rċievew tilqim tat-tetnu, tal-pneumococcus jew tal-influenza instabu li żammew titres protettivi wara trattament b'Benlysta.

Mard malinn u disturbi limfoproliferattivi

Prodotti mediċinali immunomodulatorji, inkluż Benlysta, jistgħu jżidu r-riskju ta' mard malinn. Hija rrakkomandata l-kawtela meta wieħed jikkunsidra terapija b'Benlysta f'pazjenti bi storja ta' mard malinn jew meta jiġi kkunsidrat li jitkompla t-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw mard malinn. Pazjenti b'neoplażmu malinn f'dawn l-aħħar 5 snin għadhom ma ġewx studjati, bl-eċċezzjoni ta' daww b'kanċer taċ-ċelluli basal jew squamous tal-ġilda, jew kanċer taċ-ċerviċi tal-utru, li tneħħa kompletament jew ġie ttrattat b'mod xieraq.

Kontenut ta' polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80 (ara sezzjoni 2), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment huwa 'mingħajr sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni *in vivo*. Il-formazzjoni ta' xi enzimi CYP450 hija mraġżna b'livelli miżjuda ta' ċerti ċitokini matul infjammazzjoni kronika. Mhuwiex magħruf jekk belimumab jistax ikun modulatur indirett ta' ċitokini bħal dawn. Riskju għal tnaqqis indirett ta' attività ta' CYP minn belimumab ma jistax jiġi eskluż. Mal-bidu jew mat-twaqqif ta' belimumab, irid jiġi kkunsidrat monitoraġġ terapewtiku għal pazjenti li jkunu qegħdin jiġu ttrattati b'substrati CYP b'indici terapewtiċi dejjaq, fejn id-doża tiġi aġġustata individwalment (eż. warfarin).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt trattament b'Benlysta u għal mill-anqas 4 xhur wara li tingħata l-aħħar trattament.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' Benlysta f'nisa tqal. Barra mill-effett farmakoloġiku mistenni i.e tnaqqis fiċ-ċelluli B, studji tal-annimali fix-xadini ma jindikawx effett dirett jew indirett ta' ħsara marbuta ma' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Benlysta m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Benlysta jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jekk jiġix assorbit b'mod sistemiku wara li jittiehed. Madankollu, belimumab instab fil-ħalib ta' xadini nisa li ngħataw 150 mg/kg piż tal-ġisem kull ġimagħtejn.

Minhabba li antikorpi (IgG) tal-omm jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider, huwa rrakkomandat li tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'Benlysta, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' belimumab fuq il-fertilità umana. Effetti fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa għandhom ma ġewx evalwati b'mod formali fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Ma huma mbassra l-ebda effetti ta' ħsara fuq attivitajiet bħal dawn mill-farmakoloġija ta' belimumab. Huwa rrakkomandat li wiehed iżomm quddiem għajnejh l-istat kliniku tal-individwu u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Benlysta meta jqis il-ħila tal-pazjent li jagħmel affarijiet li jeħtieġu ġudizzju, u hiliet motorji u konokkittivi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' belimumab f'pazjenti b'SLE giet evalwata fi tliet studji ta' qabel ir-registrazzjoni kkontrollati bi placebo ġol-vini u studju reġionali wiehed sussegwenti kkontrollat bi placebo ġol-vini, studju wiehed kkontrollat bi placebo taht il-ġilda, u żewġ studji ta' wara t-tqeghid fis-suq ikkontrollati bi placebo ġol-vini; is-sigurtà f'pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva giet evalwata fi studju wiehed ikkontrollat bi placebo ġol-vini.

Id-*data* ppreżentata fit-tabella ta' hawn taht tirrifletti l-esponiment f'674 pazjent b'SLE mit-tliet studji kliniċi ta' qabel ir-reġistrazzjoni u 470 pazjent fl-istudju sussegwenti kkontrollat bi placebo mogħtija Benlysta ġol-vini (10 mg/kg piż tal-ġisem fuq perjodu ta' siegħa f'Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum sa 52 ġimgħa), u 556 pazjent b'SLE esposti għal Benlysta taht il-ġilda (200 mg darba fil-ġimgħa sa 52 ġimgħa). Id-*data* ta' sigurtà ppreżentata tinkludi *data* aktar mit-52 Ġimgħa f'xi wħud mill-pazjenti b'SLE. Id-*data* tirrifletti esponiment addizzjonali f'224 pazjent b'nefrite tal-lupus attiva li rċivew Benlysta ġol-vini (10 mg/kg piż tal-ġisem sa 104 ġimgħat). *Data* minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq hija inkluża wkoll.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll wieħed jew aktar minn dawn it-trattamenti konkomitanti għal SLE li ġejjin: kortikosteroidi, prodotti mediċinali immunomodulatorji, mediċini kontra l-malarja, prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux steroidi.

Reazzjonijiet avversi kienu rrappurtati f'84 % tal-pazjenti ttrattati b'Benlysta u f'87 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo. L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b'mod frekwenti (≥ 5 % tal-pazjenti b'SLE ttrattati b'Benlysta flimkien ma' kura standard u b'rata ta' ≥ 1 % oġħla mill-placebo) kienet nasofaringite. Il-proporzjon ta' pazjenti li ma komplewx it-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 7 % għal pazjenti ttrattati b'Benlysta u 8 % għal pazjenti ttrattati bi placebo.

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti (>5 % tal-pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva ttrattati b'Benlysta u kura standard) kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq, infezzjoni fl-apparat tal-awrina u herpes zoster. Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 12.9 % għall-pazjenti ttrattati b'Benlysta u 12.9 % għall-pazjenti ttrattati bil-placebo.

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda: Is-sindromu Stevens-Johnson (SJS) u n-nekroliżi epidermali tossika (TEN) ġew irrapportati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'Benlysta (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza li ntuzaw huma:

Komuni ħafna	$\geq 1/10$
Komuni	$\geq 1/100$ sa $< 1/10$
Mhux komuni	$\geq 1/1000$ sa $< 1/100$
Rari	$> 1/10\ 000$ sa $< 1/1000$
Mhux magħruf	ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma preżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel. Il-frekwenza mogħtija hija l-oġħla li dehret b'kull waħda mill-formulazzjonijiet.

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet ¹	Komuni hafna	Infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, eż. bronkite, infezzjoni tal-apparat tal-awrina
	Komuni	Gastroenterite ikkawżata minn virus, faringite, nasofaringite, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Lewkopenija
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ²
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
	Rari	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip li jiehdu ż-żmien biex joħorġu, mhux akuti
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Depressjoni
	Mhux komuni	Imġiba suwiċidali, ideat ta' suwiċidju
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Emigranja
Disturbi gastrointestinali	Komuni	Dijarea, nawsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ³ , urtikarja, raxx
	Mhux komuni	Anġjoedima,
	Mhux magħruf	Sindromu ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Uġiġh fl-estrem tajiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni ² , deni

¹ Ara 'Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi' u sezzjoni 4 'Infezzjonijiet' għal aktar informazzjoni.

² 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' tiġbor fiha grupp ta' termini, inkluż anafilassi, u tista' tidher bħala firxa ta' sintomi li jinkludu pressjoni baxxa, anġjoedima, urtikarja jew raxx ieħor, ħakk, u dispnea. 'Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni' tiġbor fiha grupp ta' termini u tista' tidher bħala firxa ta' sintomi li jinkludu bradikardija, mijalgja, uġiġh ta' ras, raxx, urtikarja, deni, pressjoni baxxa, pressjoni għolja, sturdament u artralġja. Minhabba sinjali u sintomi li huma komuni għat tnejn, mhuwiex possibbli li wiehed jiddistingwi bejn reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni fil-każijiet kollha.

³ Tapplika għall-formulazzjoni ta' taħt il-ġilda biss.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Id-data pprezentata hawn taht hija miġbura mit-tliet istudji kliniċi ġol-vini ta' qabel ir-registrazzjoni (id-doża ġol-vini ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem biss) u l-istudju kliniku ta' taht il-ġilda. 'Infezzjonijiet' u 'Disturbi psikjatriċi' jinkludu wkoll data minn studju ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infużjoni jew mal-injezzjoni u sensittività eċċessiva: Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infużjoni jew mal-injezzjoni ġeneralment u sensittività eċċessiva kienu osservati fil-jum tal-ġhoti, iżda reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuti jistgħu jsejnhu wkoll diversi jiem wara d-dożaġġ. Pazjenti bi storja ta' allergiji jew ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sinifikanti għal ħafna mediċini jistgħu jkunu f'riskju akbar.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet tal-infużjoni u ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva wara għoti ġol-vini li jsejnhu fi żmien 3 jiem minn infużjoni kienet ta' 12 % fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u ta' 10 % fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo, b'1.2 % u 0.3 %, rispettivament, li kienu jehtieġu twaqqif permanenti tat-trattament.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet sistemici ta' wara l-injezzjoni u ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jsejnhu fi żmien 3 jiem minn għoti taht il-ġilda kienet ta' 7 % fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u ta' 9 % fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo. Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva klinikament sinifikanti assoċjati ma' Benlysta mogħti taht il-ġilda u li kienu jehtieġu twaqqif permanenti tat-trattament f'0.2 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u fl-ebda pazjent minn dawk li kienu qed jingħataw l-placebo.

Infezzjonijiet: L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fi studji ġol-vini u taht il-ġilda tal-SLE ta' qabel ir-registrazzjoni kienet ta' 63 % kemm fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u kemm fil-grupp tal-placebo. Infezzjonijiet li sejhew f'mill-anqas 3 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u mill-anqas 1 % b'mod aktar frekwenti minn pazjenti li kienu qed jingħataw l-placebo kienu infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u bronkite. Infezzjonijiet serji sejhew f'5 % tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi li kienu qed jingħataw Benlysta jew placebo; infezzjonijiet opportunistiċi serji ammontaw għal 0.4 % u 0 % minn dawn, rispettivament. Infezzjonijiet li wasslu għat-twaqqif tat-trattament sejhew f'0.7 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u f'1.5 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw l-placebo. Xi infezzjonijiet kienu severi jew fatali.

Għal informazzjoni dwar infezzjonijiet osservati f'pazjenti pedjatriċi b'SLE ara s-sezzjoni Popolazzjoni pedjatrika taht.

Fi studju tan-nefrite tal-lupus, il-pazjenti kienu qed jirċievu sfond ta' terapija standard (ara sezzjoni 5.1) u l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet kienet ta' 82 % fil-pazjenti li rċiew Benlysta meta mqabbel ma' 76 % fil-pazjenti li rċiew il-placebo. Infezzjonijiet serji sejhew fi 13.8 % tal-pazjenti li rċiew Benlysta u fi 17.0 % tal-pazjenti li rċiew il-placebo. Infezzjonijiet fatali sejhew f'0.9 % (2/224) tal-pazjenti li rċiew Benlysta u f'0.9 % (2/224) tal-pazjenti li rċiew il-placebo.

Fi studju tas-sigurtà tal-SLE randomizzat, double-blind, ta' 52 ġimgha, ta' wara t-tqegħid fis-suq (BEL115467) li vvaluta l-mortalità u l-avvenimenti avversi speċifiċi fl-adulti, infezzjonijiet serji sejhew fi 3.7 % tal-pazjenti li rċiew Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini) kontra 4.1 % tal-pazjenti li rċiew il-placebo. Madankollu, infezzjonijiet fatali (eż. pulmonite u sepsi) sejhew f'0.45 % (9/2002) tal-pazjenti ttrattati b'Benlysta kontra 0.15 % (3/2001) tal-pazjenti li rċiew il-placebo, filwaqt li l-inċidenza tal-mortalità mill-kawżi kollha kienet 0.50 % (10/2002) kontra 0.40 % (8/2001), rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet fatali ġew osservati waqt l-ewwel 20 ġimgha ta' trattament b'Benlysta.

Disturbi psikjatriċi: Fl-istudji kliniċi tal-SLE ta' qabel ir-registrazzjoni ġol-vini, ġew irrappurtati avvvenimenti psikjatriċi serji f'1.2 % (8/674) tal-pazjenti li rċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem u 0.4 % (3/675) tal-pazjenti li rċiew placebo. Depressjoni serja giet irrappurtata f'0.6 % (4/674) tal-pazjenti li rċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem u 0.3 % (2/675) tal-pazjenti li rċiew placebo. Kien hemm żewġ suwiċidji f'pazjenti ttrattati b'Benlysta (inkluż wieħed li rċieva Benlysta 1 mg/kg piż tal-ġisem).

Fi studju tal-SLE ta' wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati avvenimenti psikjatriċi serji f' 1.0 % (20/2002) tal-pazjenti li rċievew Benlysta u 0.3 % (6/2001) tal-pazjenti li rċievew placebo. Depressjoni serja ġiet irrappurtata f' 0.3 % (7/2002) tal-pazjenti li rċievew Benlysta u f' < 0.1 % (1/2001) tal-pazjenti li rċievew placebo. L-inċidenza globali ta' ideat jew imġiba serja ta' suwiċidju jew korriment personali mingħajr intenzjoni ta' suwiċidju kienet 0.7 % (15/2002) fil-pazjenti li rċievew Benlysta u 0.2 % (5/2001) fil-grupp tal-placebo. Ma ġie rrappurtat l-ebda suwiċidju f' wieħed mill-gruppi.

L-istudji ġol-vini tal-SLE aktar 'il fuq ma eskludewx pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi.

Fl-istudju kliniku taht il-ġilda tal-SLE, li eskluda pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi, ġew irrappurtati avvenimenti psikjatriċi serji f' 0.2 % (1/556) tal-pazjenti li rċievew Benlysta u fl-ebda pazjent li rċieva placebo. Ma kien hemm l-ebda avveniment serju relatat ma' depressjoni jew suwiċidju f' wieħed mill-gruppi.

Lewkopenija: L-inċidenza ta' lewkopenija f' pazjenti bi-SLE rrappurtata bħala każ avvers kienet ta' 3 % fl-grupp li kien qed jingħata Benlysta u ta' 2 % fil-grupp li kien qed jingħata placebo.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni: Fl-istudju taht il-ġilda tal-SLE, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 6.1 % (34/556) u ta' 2.5 % (7/280) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu Benlysta u l-placebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (l-aktar komuni uġiġħ, eritema, ematoma, ħakka u indurazzjoni) kienu hfief għal moderati fis-severità. Il-biċċa l-kbira ma kellhomx bżonn twaqqif tal-medicina.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi f' pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq studju wieħed ta' għoti minn taht il-ġilda u studju wieħed ta' għoti minn ġol-vini.

Fi studju ta' 52 ġimġha fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li kien fih 25 pazjent pedjatriku (b'età minn 10 snin sa 17-il sena) b'SLE rċievew Benlysta minn taht il-ġilda b'esponiment kumparabbli ma' tal-adulti (200 mg f' intervall tal-għoti tad-doża stabbilit bbażat fuq il-piż tal-ġisem, fuq sfond ta' trattamenti konkomitanti), il-profil ta' sigurtà f' pazjenti pedjatriċi li rċievew Benlysta minn taht il-ġilda kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf għal belimumab.

Fi studju ta' 52 ġimġha kkontrollat bi placebo li kien fih 53 pazjent (b'età minn 6 snin sa 17-il sena) b'SLE irċievew Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem minn ġol-vini fil-Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum, fuq sfond ta' trattamenti konkomitanti), ma ġew osservati l-ebda sinjali ġodda ta' sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika ta' 12-il sena u akbar (n = 43). *Data* dwar sigurtà fit-tfal iżgħar mill-età ta' 12-il sena (n = 10) hija limitata.

Infezzjonijiet

Grupp ta' 5 snin sa 11-il sena: ġew irrappurtati infezzjonijiet fi 8/10 pazjenti li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 3/3 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo, u infezzjonijiet serji ġew irrappurtati f' 1/10 pazjenti li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 2/3 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (ara sezzjoni 4.4).

Grupp ta' 12 sa 17-il sena: ġew irrappurtati infezzjonijiet fi 22/43 pazjent li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 25/37 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo, u infezzjonijiet serji ġew irrappurtati fi 3/43 pazjent li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 3/37 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Fil-fażi ta' estensjoni fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża kien hemm infezzjoni waħda fatali f' pazjent li kien qed jirċievi Benlysta minn ġol-vini.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' Benlysta. Reazzjonijiet avversi rrapportati f'assoċjazzjoni ma' każijiet ta' doża eċċessiva kienu konsistenti ma' dawk mistennija għal belimumab.

Żewġ doži sa 20 mg/kg piż tal-ġisem mogħija 21 jum bogħod minn xulxin permezz ta' infużjoni fil-vina ngħataw lil bnedmin mingħajr l-ebda żieda fl-inċidenza jew fil-qawwa ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' doži ta' 1, 4, jew 10 mg/kg piż tal-ġisem.

F'każ ta' għoti bi żball ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni u għandha tingħata kura ta' support, kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belimumab huwa antikorp IgG1 λ monoklonali uman speċifiku għall-proteina umana li ddub li tistimula l-Limfoċit B (BLyS, magħrufa wkoll bħala BAFF u TNFSF13B). Belimumab jimblokka l-irbit ta' BLyS li ddub, li hija fattur ta' sopravivenza taċ-ċellula B, mar-riċetturi tagħha fuq iċ-ċelluli B. Belimumab ma jintrabatx direttament maċ-ċelluli B, iżda billi jintrabat ma' BLyS, belimumab jimpedixxi s-sopravivenza taċ-ċelluli B, li jinkludu ċelluli B awtoreattivi, u jnaqqas id-divrenzjar taċ-ċelluli B f'ċelluli tal-plażma li jipproduċu l-immunoglobulini.

Livelli ta' BLyS huma għoljin f'pazjenti li għandhom SLE u mard awtoimmuni ieħor. Hemm assoċjazzjoni bejn il-livelli ta' BLyS fil-plasma u l-attività tal-marda ta' SLE. Il-kontribuzzjoni relattiva tal-livelli ta' BLyS għall-patofizjoloġija ta' SLE mhix mifhuma kompletament.

Effetti farmakodinamiċi

Il-livelli IgG medjani f'Ġimgha 52 tnaqqsu bi 11 % f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbla ma' żieda ta' 0.7 % f'pazjenti bl-SLE li kienu qed jingħataw il-plaċebo.

F'pazjenti b'antikorpi anti-dsDNA fil-linja bażi, il-livelli tal-antikorpi anti-dsDNA medjani f'Ġimgha 52 tnaqqsu b'56 % f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbla ma' 41 % f'pazjenti li kienu qed jingħataw il-plaċebo. F'pazjenti b'antikorpi anti-dsDNA fil-linja bażi, sa Ġimgha 52, 18 % tal-pazjenti ttrattati b'Benlysta kienu qalbu gal anti-dsDNA negattiv meta mqabbel ma' 15 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw il-plaċebo.

F'pazjenti bl-SLE b'livelli baxxi ta' komplement, normalizzazzjoni ta' C3 u C4 kienet osservata mal-Ġimgha 52 fi 42 % u 53 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u f'21 % u 20 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw plaċebo, rispettivament.

Benlysta naqqas b'mod sinifikanti ċelluli li jiċċirkolaw, globali, tranżizzjonali, ingenwi u SLE B, kif ukoll ċelluli tal-plażma f'Ġimgha 52. Għie osservat tnaqqis fiċ-ċelluli ingenwi u tranżizzjonali B, kif ukoll is-sottosett taċ-ċellula B SLE sa minn Ġimgha 8. Għall-bidu, iċ-ċelluli tal-memorja żdiedu u naqsu bil-mod lejn livelli tal-linja bażi sa Ġimgha 52.

Ir-rispons taċ-ċellula B u IgG għat-trattament fit-tul b'Benlysta għol-vini għie vvalutat fi studju ta' estensjoni tal-SLE mhux ikkontrollat. Wara 7 snin u nofs ta' trattament (inkluż studju ewlieni ta' 72 ġimgha) kien osservat tnaqqis sostanzjali u miżmum f'diversi sottosettijiet taċ-ċelluli B li wassal għal tnaqqis medjan ta' 87 % fiċ-ċelluli B ingenwi, 67 % f'ċelluli B tal-memorja, 99 % fiċ-ċelluli B attivati u tnaqqis medjan ta' 92 % fiċ-ċelluli tal-plażma wara aktar minn 7 snin ta' trattament. Wara madwar 7 snin, kien osservat tnaqqis

medjan ta' 28 % fil-livelli tal-IgG, b'1.6 % tal-individwi li kellhom tnaqqis fil-livelli ta' IgG għal inqas minn 400 mg/dL. Matul il-perjodu tal-istudju, l-inċidenza rrapportata ta' AEs ġeneralment baqgħet stabbli jew naqset.

F'pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva, wara trattament b'Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini) jew placebo, kien hemm zieda fil-liveli tal-IgG fis-seru li kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-proteinurja. Meta mqabbel mal-placebo, ġew osservati żidiet iżgħar fil-livelli tal-IgG fis-seru fil-grupp ta' Benlysta kif mistenni bil-mekkanizmu magħruf ta' belimumab. F'Ġimgha 104, iż-żieda perċentwali medjana mil-linja bażi fl-IgG kienet ta' 17 % għal Benlysta u 37 % għall-placebo. It-tnaqqis fl-awtoantikorpi, iż-żidiet fil-komplement u t-tnaqqis fiċ-ċelluli B totali li jiċċirkolaw u fis-subsettijiet taċ-ċelluli B kien konsistenti mal-istudji tal-SLE.

Fi studju wieħed ta' għoti minn ġol-vini f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE (b'età minn 6 snin sa 17-il sena) u studju wieħed ta' għoti minn taħt il-ġilda f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE (b'età minn 10 snin sa 17-il sena), ir-rispons farmakodinamiku kien konsistenti ma' *data* fl-adulti.

Immunogeniċità

Fl-istudju taħt il-ġilda fejn ġew ittestjati kampjuni tas-serum minn aktar minn 550 pazjent adult b'SLE, ma ġie osservat l-ebda antikorp ta' belimumab waqt jew wara t-trattament b'belimumab 200 mg taħt il-ġilda. Fl-istudju tan-nefrite tal-lupus fejn 224 pazjent adult irċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini, ma ġie identifikat l-ebda antikorp kontra belimumab.

Fi studju wieħed ta' għoti minn ġol-vini f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin sa 17-il sena (n = 53) bl-SLE u studju wieħed ta' għoti minn taħt il-ġilda f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 snin sa 17-il sena (n = 25) bl-SLE, l-ebda pazjent ma żviluppa antikorpi kontra belimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

SLE

Injezzjoni taħt il-ġilda

L-effikaċja ta' Benlysta mogħti taħt il-ġilda ġiet evalwata fi studju randomised, double blind, ikkontrollat bi placebo ta' 52 ġimgha ta' Fazi II (HGS1006-C1115; BEL112341) fi 836 pazjent adult b'dijanjożi klinika ta' SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija. Il-pazjenti eliġibbli kellhom mard attiv b'SLE, iddefinit bħala punteġġ SELENA-SLEDAI ta' ≥ 8 u riżultati pożittivi għal testijiet ta' antikorp anti-nukleari (ANA jew anti-dsDNA) (titre ta' ANA $\geq 1:80$ u/jew pożittivi għal anti-dsDNA [≥ 30 unità/mL]) meta ġew eżaminati. Il-pazjenti kienu fuq skeda stabbli ta' trattament għal SLE (kura standard) li kienet tikkonsisti f'wahda minn li ġejjin (wahedhom jew flimkien): kortikosteroidi, mediċini kontra l-malarja, NSAIDs jew immunosoppressivi oħrajn. Jekk il-pazjenti kellhom lupus attiv u qawwi tas-sistema nervuża ċentrali jew nefrite qawwija attiva tal-lupus, dawn ġew esklużi.

L-istudju sar fl-Istati Uniti, fl-Amerika t'Isfel, fl-Ewropa u fl-Asja. L-età medjana tal-pazjenti kienet 37 sena (medda: 18 sa 77 sena), u l-biċċa l-kbira (94 %) kienu nisa. Prodotti mediċinali fl-isfond kienu jinkludu kortikosteroidi (86 %; >7.5 mg/jum prednisone ekwivalenti 60 %), immunosoppressivi (46 %), u mediċini kontra l-malarja (69 %). Il-pazjenti ġew randomizzati fi proporzjon 2:1 sabiex jingħataw belimumab 200 mg jew placebo taħt il-ġilda darba fil-ġimgha għal 52 ġimgha.

Fil-linja bażi 62.2 % tal-pazjenti kellhom attività għolja tal-marda (punteġġ SELENA SLEDAI ≥ 10), 88 % tal-pazjenti kellhom involviment tal-organu mukokutanju, 78 % kellhom involviment tal-organu muskoluskelettriku, 8 % kellhom involviment tal-organu ematoloġiku, 12 % kellhom involviment tal-organu renali u, 8 % kellhom involviment tal-organu vaskulari.

L-iskop primarju ta' effikaċja kien skop kompost (Indiċi ta' Rispons ta' SLE) li ddefinixxa r-rispons bħala dak li jissodisfa kull wahda mill-kriterji li ġejjin fil-Ġimgha 52 meta mqabbel mal-linja bażi:

- tnaqqis ta' ≥ 4 punti mill-punteġġ SELENA-SLEDAI, u

- l-ebda punteġġ A ġdid tal-Grupp ta' Stima tal-Lupus tal-Gżejjer Brittaniċi (BILAG) tad-dominju tal-organu jew 2 punteġġi B ġodda BILAG tad-dominju tal-organu, u
- l-ebda punteġġ li jmur għall-aġġar (żieda ta' < 0.30 punt) fl-Istima Globali tat-Tabib (PGA)

L-Indiċi ta' Rispons ta' SLE ikejjel it-titjib fl-attività tal-marda tal-SLE, mingħajr ma tmur għall-aġġar l-ebda sistema ta' organu, jew il-kundizzjoni globali tal-pazjent.

Tabella 1. Rata ta' rispons fil-Ġimgha 52

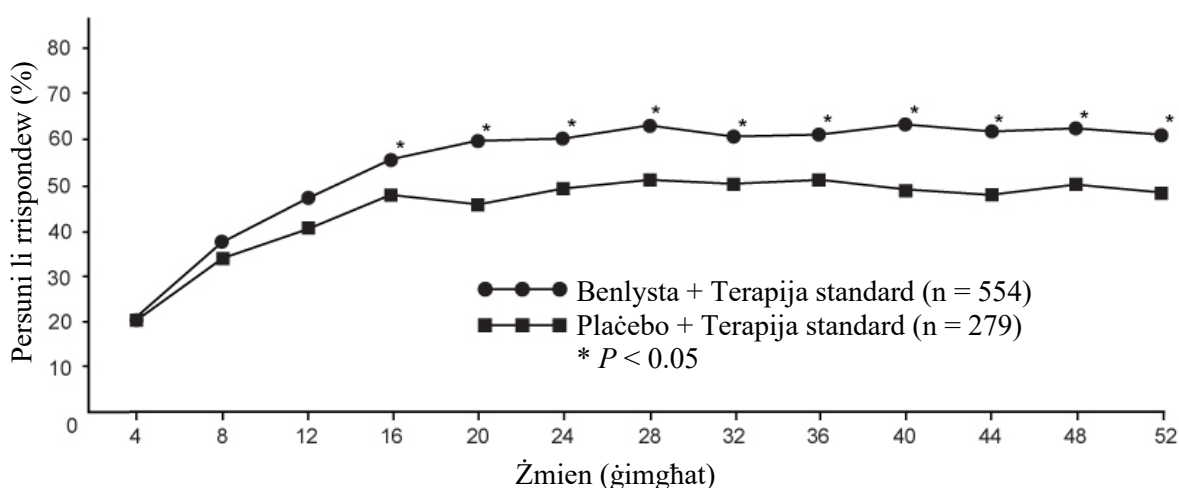
Rispons ¹	Plaċebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg kull ġimgha (n = 554)
Indiċi ta' rispons ta' SLE	48.4 %	61.4 % (p = 0.0006)
Differenza osservata vs. plaċebo		12.98 %
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. plaċebo		1.68 (1.25, 2.25)
Komponenti tal-Indiċi ta' rispons ta' SLE		
Perċentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥4 f'SELENA-SLEDAI	49.1 %	62.3 % (p = 0.0005)
Perċentwal ta' pazjenti li ma marrux għall-aġġar skont l-indiċi BILAG	74.2 %	80.9 % (p = 0.0305)
Perċentwal ta' pazjenti li ma marrux għall-aġġar skont PGA	72.8 %	81.2 % (p = 0.0061)

¹ L-analiżi eskludiet kwalunkwe individwu li ma kellux stima għal kwalunkwe wieħed mill-komponenti fil-linja bażi (1 għal plaċebo; 2 għal Benlysta).

² Il-pazjenti kollha ngħataw terapija standard.

Id-differenzi bejn il-gruppi ta' trattament dehru sa Ġimgha 16 u nżammu sa Ġimgha 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporzjon ta' dawk li rrispondew SRI skont il-vista



Żbroff ta' SLE kien iddefinit mill-Indiċi SELENA SLEDAI modifikati għal żbroff ta' SLE. Ir-riskju tal-ewwel żbroff tnaqqas bi 22 % matul t-52 ġimgħa ta' osservazzjoni fil-grupp li ngħata Benlysta meta mqabbel mal-grupp li ngħata l-placebo (proporzjon ta' periklu = 0.78; p = 0.0061). Iż-żmien medjan għall-ewwel żbroff fost il-pazjenti li kellhom żbroff seħħ aktar tard f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbel mal-placebo (190 jum kontra 141 jum). Ġie osservat żbroff divers f'10.6 % tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta meta mqabbel ma' 18.2 % tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo matul it-52 ġimgħa ta' osservazzjoni (differenza osservata fit-trattament = -7.6 %). Ir-riskju ta' żbroff divers tnaqqas b'49 % matul it-52 ġimgħa ta' osservazzjoni fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta meta mqabbel mal-grupp li kien qed jirċievi l-placebo (proporzjon ta' periklu = 0.51; p = 0.0004). Iż-żmien medjan għall-ewwel żbroff fost il-pazjenti li kellhom żbroff qawwi kien imdewwem f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbel mal-placebo (171 jum vs. 118-il jum).

Il-perċentwal ta' pazjenti li kienu qed jingħataw aktar minn 7.5 mg/jum prednison (jew ekwivalenti) fil-linja bażi li d-doża ta' kortikosteroidi medja tagħhom tnaqqset b'tal-inqas 25 % mil-linja bażi għal ekwivalenti tad-doża għal prednisone $\leq$ 7.5 mg/jum matul Ġimgħat 40 sa 52, kien 18.2 % fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u 11.9 % fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo (p = 0.0732).

Benlysta wera titjib fl-għeja meta mqabbel ma' placebo imkejjel bl-Iskala ta' Għeja FACIT. Il-bidla medja aġġustata tal-punteġġ fil-Ġimgħa 52 mil-linja bażi hija oġhla b'mod sinifikanti b'Benlysta meta mqabbla mal-placebo (4.4 vs. 2.7, p = 0.0130).

Analizi tas-sottogrupp tal-iskop primarju wriet li l-akbar benefiċċju kien osservat f'pazjenti b'attività oġhla tal-marda fil-linja bażi inkluż pazjenti b'punteġġi SELENA SLEDAI ta' $\geq$ 10 jew pazjenti li jehtiegu l-isteroidi biex jikkontrollaw il-marda tagħhom u pazjenti b'livelli baxxi ta' komplement.

Grupp addizzjonali li ġie identifikat preċedentement seroloġikament, dawk il-pazjenti b'komplement baxx u pożittivi għal anti-dsDNA fil-linja bażi, urew ukoll rispons relattiv ikbar, ara Tabella 2 għar-riżultati ta' dan l-eżempju ta' grupp b'attività oġhla tal-marda.

Tabella 2. Pazjenti b'komplement baxx u pożittivi ghal anti-dsDNA fil-linja baži

Sottogrupp	Pożittivi ghal anti-dsDNA U b'komplement baxx	
	Plaċebo	Benlysta 200 mg kull ġimgħa
Rata ta' rispons SRI fil-Ġimgħa 52 ¹ (%)	(n = 108) 47.2	(n = 246) 64.6 (p = 0.0014)
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (%)		17.41
Żbroff qawwi fuq 52 ġimgħa:	(n = 108)	(n = 248)
Pazjenti li kellhom żbroff qawwi (%)	31.5	14.1
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (%)		17.4
Żmien għal żbroff qawwi [Proporzjon ta' periklu (95 % CI)]		0.38 (0.24, 0.61) (p < 0.0001)
Tnaqqis fil-prednisone b'≥ 25 % mil-linja baži għal ≤7.5 mg/jum mill-ġimgħat 24 sa 52 ² (%)	(n = 70) 11.4	(n = 164) 20.7 (p = 0.0844)
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (%)		9.3
Titjib tal-punteġġ ta' għeja FACIT mil-linja baži fil-Ġimgħa 52 (medja)	(n = 108) 2.4	(n = 248) 4.6 (p = 0.0324)
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (differenza medjana)		2.1

¹ Analizi tar-rata ta' rispons ta' SRI f'Ġimgħa 52 eskudiet kwalunkwe individwu li kellu stima nieqsa fil-linja baži (2 għal Benlysta).

² Fost pazjenti b'doża ta' > 7.5 mg/jum ta' prednisone fil-linja baži.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta flimkien ma' ċiklu wieħed ta' rituximab ġew studjati fi studju ta' Fażi III ta' 104 ġimgħat, ikkontrollat bi plaċebo, b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li kien jinkludi 292 pazjent (BLISS-BELIEVE). L-iskop finali primarju kien il-proporzjon ta' individwi bi stat ta' kontroll ta' mard iddefinit bħala punteġġ ta' SLEDAI-2K ta' ≤ 2, miksub mingħajr immunosoppressanti u bil-kortikosteroidi b'doża ekwivalenti għal ≤ 5 mg/jum prednisone f'Ġimgħa 52. Dan inkiseb f'19.4 % (n = 28/144) tal-pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' rituximab u f'16.7 % (n = 12/72) tal-pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' plaċebo (proporzjon ta' probabbiltà 1.27; 95 % CI: 0.60, 2.71; p = 0.5342). Frekwenza oġġla ta' avvenimenti avversi (91.7 % vs. 87.5 %), avvenimenti avversi serji (22.2 % vs. 13.9 %) u infezzjonijiet serji (9.0 % vs. 2.8 %) ġew osservati f'pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' rituximab meta mqabbel ma' Benlysta flimkien ma' plaċebo.

Nefrite tal-lupus

Injezzjoni taħt il-ġilda

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta 200 mg mogħti taħt il-ġilda lil pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva kienu bbażati fuq *data* mill-ġhoti ta' Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini u mmudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Fl-istudju taht il-ġilda tal-SLE, deskritt hawn fuq, il-pazjenti li kellhom nefrite tal-lupus attiva severa ġew esklużi; madankollu, 12 % tal-pazjenti kellhom involviment tad-dominju tal-organu tal-kliewi fil-linja bażi (abbażi ta' valutazzjoni SELENA u SLEDAI). Sar l-istudju li ġej fin-nefrite tal-lupus attiva.

Infużjoni ġol-vini

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem mogħti ġol-vini għal perjodu ta' siegħa f'Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum, ġew evalwati fi studju ta' 104 ġimgħat, randomizzat (1:1), double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, ta' Fażi III (BEL114054) f'448 pazjent b'nefrite tal-lupus attiva. Il-pazjenti kellhom dijanjożi klinika tal-SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni tal-ACR, bijopsija li wriet nefrite tal-lupus tal-Klassi III, IV, u/jew V u kellhom marda tal-kliewi attiva fl-iskinjar li kienet teħtieġ terapija standard. It-terapija standard kienet tinkludi kortikosteroidi, 0 sa 3 għotjiet ġol-vini ta' methylprednisolone (500 sa 1000 mg għal kull għoti), segwiti minn prednisone orali 0.5 sa 1 mg/kg/jum b'doża totali ta' kuljum ta' ≤ 60 mg/jum u mnaqqsas bil-mod għal ≤ 10 mg/jum sa Ġimgħa 24, ma':

- mycophenolate mofetil 1 sa 3 g/jum mill-ħalq jew mycophenolate sodium 720 sa 2160 mg/jum mill-ħalq għall-induzzjoni u l-manteniment, jew
- cyclophosphamide 500 mg ġol-vini kull ġimgħtejn għal 6 infużjonijiet għall-induzzjoni segwit minn azathioprine mill-ħalq b'doża fil-mira ta' 2 mg/kg/jum għall-manteniment.

Dan l-istudju sar fl-Asja, fl-Amerika ta' Fuq, fl-Amerika ta' Isfel u fl-Ewropa. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 31 sena (medda: 18 sa 77 sena); il-maġġoranza (88 %) kienu nisa.

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien ir-Rispons tal-Kliewi tal-Effikaċja Primarja (PERR) f'Ġimgħa 104 definit bħala rispons f'Ġimgħa 100 ikkonfermat minn kejl ripetut f'Ġimgħa 104 tal-parametri li ġejjin: proporzjon ta' proteina:kreatinina fl-awrina (uPCR) ≤ 700 mg/g (79.5 mg/mmol) u rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73m² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR ta' > 20 % mill-valur ta' qabel l-iżbroff.

Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu jinkludu:

- Rispons Shih tal-Kliewi (CRR) definit bħala rispons f'Ġimgħa 100 ikkonfermat minn kejl ripetut f'Ġimgħa 104 tal-parametri li ġejjin: uPCR < 500 mg/g (56.8 mg/mmol) u eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR ta' > 10 % mill-valur ta' qabel l-iżbroff.
- PERR f'Ġimgħa 52.
- Żmien għal avveniment relatat mal-kliewi jew mewt (avveniment relatat mal-kliewi definit bħala l-ewwel avveniment ta' marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, irduppjar tal-kreatinina fis-seru, aggravar tal-kliewi [definit bħala żieda fil-proteinurja, u/jew funzjoni indebolita tal-kliewi], jew riċeviment ta' terapija pprojbita relatata mal-mard tal-kliewi).

Għall-punti tat-tmiem tal-PERR u tas-CRR, it-trattament bl-isteroidi kellha titnaqqas għal ≤ 10 mg/jum minn Ġimgħa 24 biex wiehed jitqies bħala li rrisponda. Għal dawn il-punti tat-tmiem, il-pazjenti li waqqfu t-trattament kmieni, irċiew medikazzjoni pprojbita, jew daww li rtiraw mill-istudju kmieni ġew meqjusa bħala li ma rrispondewx.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu PERR f'Ġimgħa 104 kien konsiderevolment ogħla f'pazjenti li rċiew Benlysta meta mqabbel mal-plaċebo. Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin urew ukoll titjib sinifikanti b'Benlysta meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 3).

Tabella 3. Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti adulti b'nefrite tal-lupus

Skop finali tal-effikaċja	Plaċebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Differenza osservata kontra plaċebo	Proporzjon ta' Probabilità/Periklu kontra plaċebo (95 % CI)	Valur p
PERR f'Ġimgha 104¹ Rispondenti	32.3 %	43.0 %	10.8 %	OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
Komponenti tal-PERR					
Proporzjon proteina:kreatinina fl- awrina ≤ 700 mg/g (79.5 mg/mmol)	33.6 %	44.4 %	10.8 %	OR 1.54 (1.04, 2.29)	0.0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m ² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR mill-valur ta' qabel l- iżbroff ta' >20 %	50.2 %	57.4 %	7.2 %	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
Mhux falliment tat- trattament ³	74.4 %	83.0 %	8.5 %	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
CRR f'Ġimgha 104¹ Rispondenti	19.7 %	30.0 %	10.3 %	OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
Komponenti tas-CRR					
Proporzjon proteina:kreatinina fl- awrina < 500 mg/g (56.8 mg/mmol)	28.7 %	39.5 %	10.8 %	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m ² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR mill-valur ta' qabel l- iżbroff ta' > 10 %	39.9 %	46.6 %	6.7 %	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
Mhux falliment tat- trattament ³	74.4 %	83.0 %	8.5 %	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
PERR f'Ġimgha 52¹ Rispondenti	35.4 %	46.6 %	11.2 %	OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
Żmien għal avveniment relatat mal-kliwi jew mewt¹ Perċentwal ta' pazjenti b'avveniment ²	28.3 %	15.7 %	-		
Żmien għall-avveniment [Proporzjon ta' periklu (95 % CI)]			-	HR 0.51 (0.34, 0.77)	0.0014

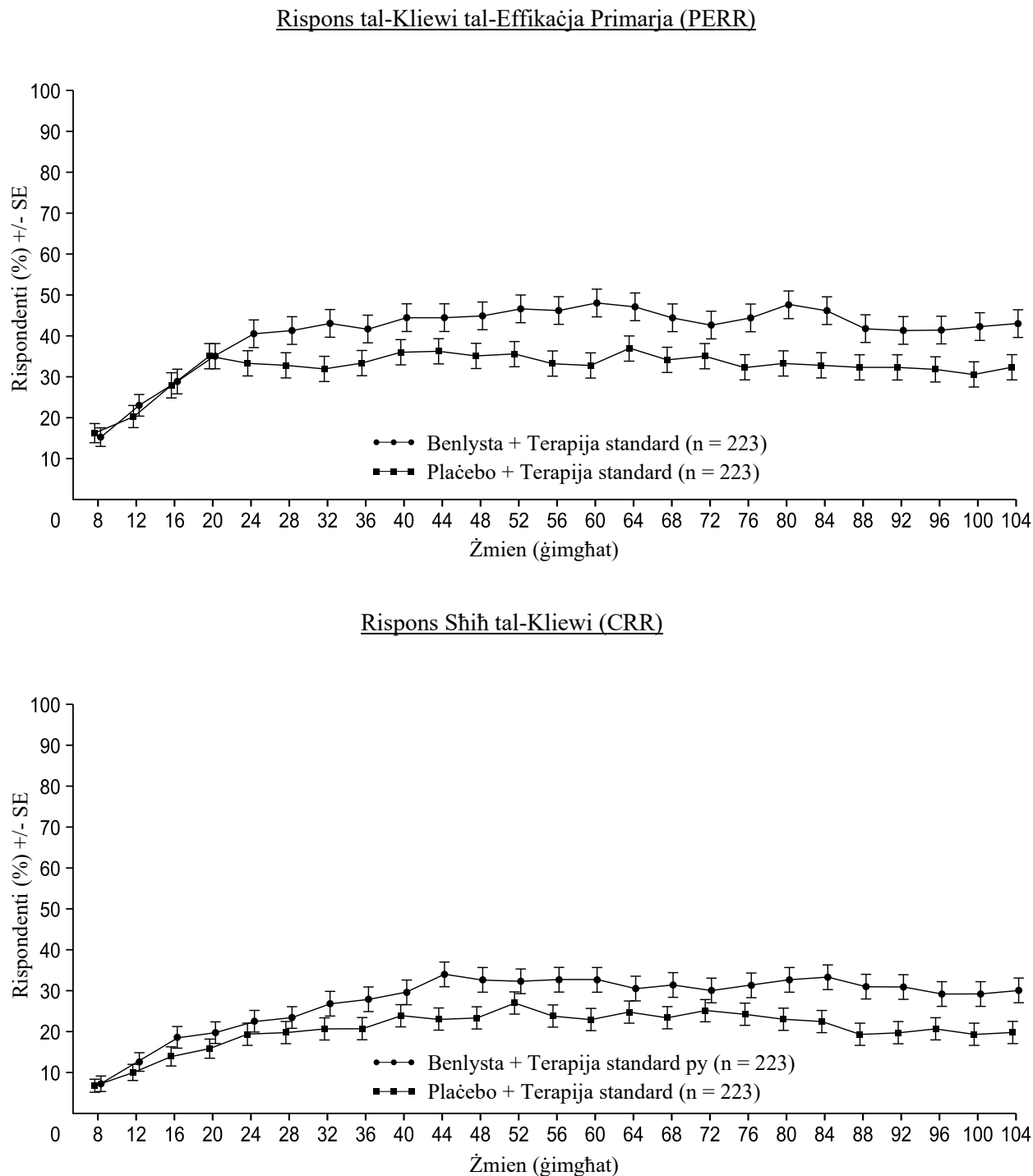
¹ Il-PERR f'Ġimgha 104 kienet l-analiżi tal-effikaċja primarja; CRR f'Ġimgha 104, PERR f'Ġimgha 52 u ż-żmien għal avveniment relatat mal-kliwi jew mewt ġew inklużi fil-ġerarkija ta' ttestjar speċifikata minn qabel.

² Meta jiġu esklużi l-imwiet mill-analiżi (1 għal Benlysta; 2 għall-plaċebo), il-perċentwal ta' pazjenti b'avveniment relatat mal-kliwi kien 15.2 % għal Benlysta meta mqabbel ma' 27.4 % għall-plaċebo (HR = 0.51; 95 % CI: 0.34, 0.78).

³ Falliment tat-trattament: Pazjenti li ħadu medikazzjoni pprojbita mill-protokoll.

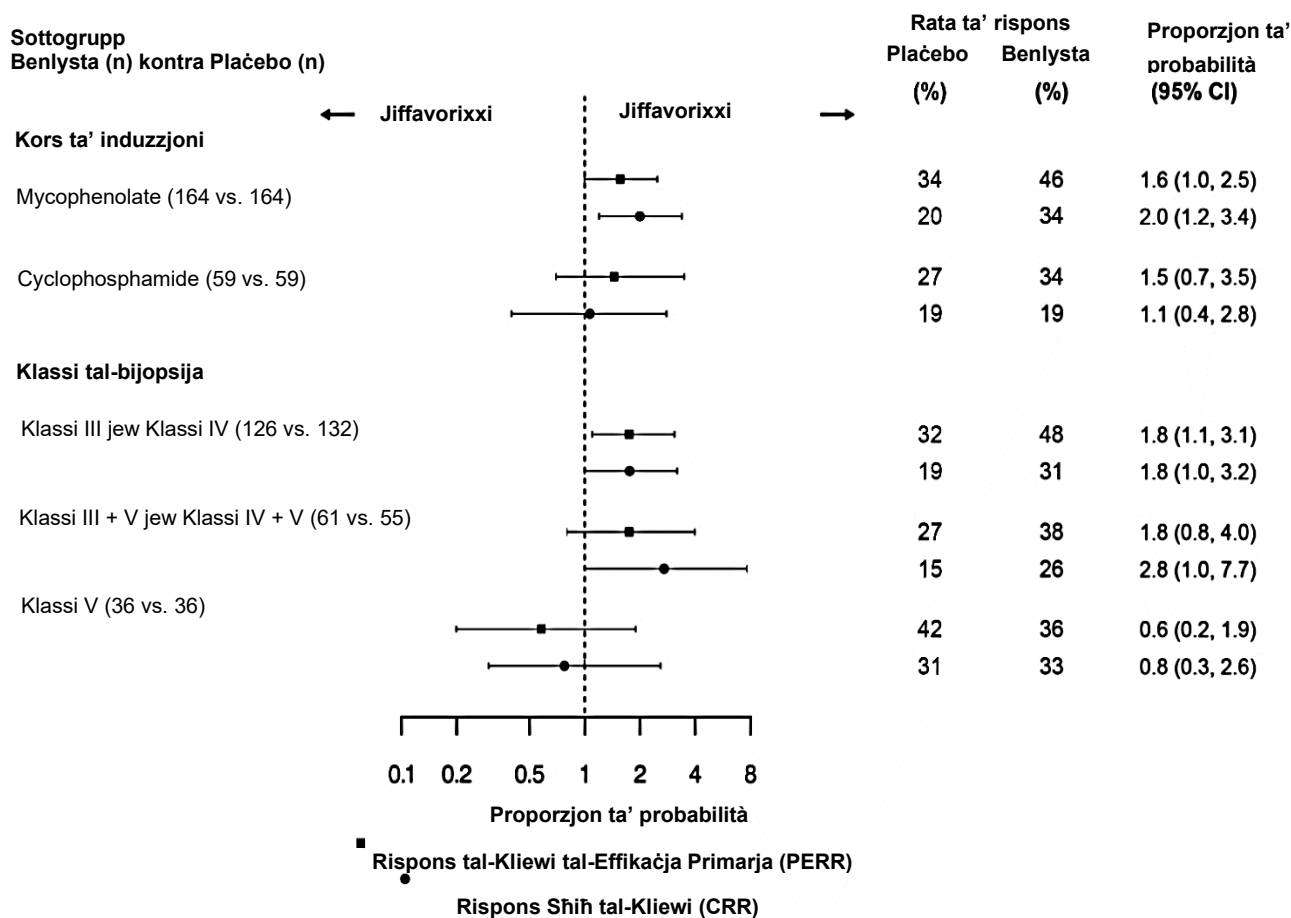
Perċentwal numerikament akbar ta' pazjenti li rċievew Benlysta kisbu PERR li beda f'Ġimgha 24 meta mqabbel mal-plaċebo, u din id-differenza fit-trattament giet sostnuta sa Ġimgha 104. B'bidu f'Ġimgha 12, perċentwal numerikament akbar ta' pazjenti li rċievew Benlysta kisbu CRR meta mqabbel mal-plaċebo u d-differenza numerika giet sostnuta sa Ġimgha 104 (Figura 2).

Figura 2. Rati ta' rispons f'adulti b'nefrite tal-lupus skont iż-żjara



F'analisi tas-sottogrupp deskrittiva, il-punti tat-tmien tal-effikaċja ewlenin (PERR u CRR) ġew eżaminati skont il-kors ta' induzzjoni (mycophenolate jew cyclophosphamide) u l-klassi tal-bijopsija (Klassi III jew IV, Klassi III + V jew Klassi IV + V, jew Klassi V) (Figura 3).

Figura 3. Proporzjon ta' probabilità ta' PERR u CRR f'Gimgha 104 fis-sottogruppi



Età u razza

Età

Ma kien hemm l-ebda differenza osservata fl-effikaċja jew fis-sigurtà f'pazjenti bl-SLE ta' ≥ 65 sena li rċievu Benlysta għol-vini jew taħt il-ġilda meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali fl-istudji kkontrollati bil-placebo; madankollu, in-numru ta' pazjenti li kellhom ≥ 65 sena (62 pazjent għall-effikaċja u 219 għas-sigurtà) mhuwiex biżżejjed biex jiġi ddeterminat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar fl-età.

Pazjenti suwed

Kien hemm ftit wisq pazjenti suwed li ddaħħlu fl-istudji kkontrollati bil-placebo b'Benlysta mogħti taħt il-ġilda biex wieħed jislet konklużjonijiet li jagħmlu sens dwar l-effetti tar-razza fuq ir-riżultati kliniċi.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta mogħti għol-vina ġew studjati f'pazjenti suwed. Id-data disponibbli bħalissa hija deskritta fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Benlysta 120 mg u 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

SLE

Injezzjoni taħt il-ġilda

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta mogħti taħt il-ġilda lill-pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa < 18 -il sena bl-SLE attiva huwa sostnut minn mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni b'integrazzjoni tad-data minn studju farmakokinetiku fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża ta' 25 pazjent pedjatriku bl-SLE attiva mogħtija Benlysta taħt il-ġilda

(200908), u studju ta' pazjenti pedjatriki bl-SLE attiva mogħtija Benlysta minn ġol-vini (PLUTO) deskritti taħt (ara sezzjoni 5.2).

Infużjoni minn ġol-vini

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta ġew evalwati fi studju b'għażla arbitrarja, ta' 52 ġimgha, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża (PLUTO) f'93 pazjent pedjatriku b'dijanjosi klinika ta' SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni ACR. Il-pazjenti kellhom marda tal-SLE attiva, iddefinita bħala punteġġ SELENA-SLEDAI ≥ 6 u awtoantikorpi pożittivi meta ġew eżaminati għall-istudju kif deskritt fil-provi tal-adulti. Il-pazjenti kienu fuq skeda stabbli ta' trattament tal-SLE (kura standard) u kellhom kriterji ta' inkluzjoni simili bħal fl-istudji tal-adulti. Pazjenti li kellhom nefrite qawwija attiva tal-lupus, lupus attiv u qawwi tas-CNS, immunodeficijenza primarja, deficijenza tal-IgA jew infezzjonijiet akuti jew kroniċi li kienu jeħtieġu mmaniġġjar ġew esklużi mill-istudju. L-istudju sar fl-Istati Uniti, fl-Amerika t'Isfel, fl-Ewropa u fl-Asja. L-età medjana tal-pazjenti kienet 15-il sena (tvarja minn 6 sa 17-il sena). Fil-grupp tal-età minn 5 snin sa 11-il sena ($n = 13$) il-punteġġ SELENA-SLEDAI varja minn 4 sa 13, u fil-grupp tal-età minn 12 – 17-il sena ($n = 79$) il-punteġġ SELENA-SLEDAI varja minn 4 sa 20. Il-biċċa l-kbira (94.6 %) tal-pazjenti kienu nisa. L-istudju ma kienx jiflaħ għal tqabbil statistiku u d-data kollha hija deskrittiva.

L-iskop finali primarju ta' effikaċja kien l-Indiċi tar-Risponent bl-SLE (SRI, *SLE Responder Index*) f'Ġimgha 52 kif deskritt fil-provi tal-adulti b'għoti minn ġol-vini. Kien hemm proporzjon akbar ta' pazjenti pedjatriki li kisbu rispons SRI f'pazjenti li rċew Benlysta mqabbel mal-placebo. Ir-rispons għall-komponenti individwali tal-iskop finali kien konsistenti ma' dak tal-SRI (Tabella 4).

Tabella 4. Rata tar-rispons pedjatriku f'Ġimgha 52

Rispons¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Indiċi tar-Risponent b'SLE (%)	43.6 (17/39)	52.8 (28/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.49 (0.64, 3.46)
Komponenti tal-Indiċi tar-Risponent bl-SLE		
Perċentwal ta' pazjenti bi tnaqqis f'SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43.6 (17/39)	54.7 (29/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.62 (0.69, 3.78)
Perċentwal ta' pazjenti bl-ebda aggravar skont l-indiċi BILAG (%)	61.5 (24/39)	73.6 (39/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.96 (0.77, 4.97)
Perċentwal ta' pazjenti bl-ebda aggravar skont PGA (%)	66.7 (26/39)	75.5 (40/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.70 (0.66, 4.39)

¹ L-analiżi eskludiet kwalunkwe individwu li ma kellux stima għal kwalunkwe wieħed mill-komponenti fil-linja bażi (1 għal placebo).

Fost il-pazjenti li esperjenzaw taħrix sever (*flare*), il-jum medjan tal-istudju tal-ewwel taħrix sever kien Jum 150 fil-grupp ta' Benlysta u Jum 113 fil-grupp tal-placebo. Għe osservat taħrix sever fi 17.0 % tal-grupp ta' Benlysta meta mqabbel ma' 35.0 % tal-grupp tal-placebo matul it-52 ġimgha ta' osservazzjoni (differenza fit-trattament osservata = 18.0 %; proporzjon ta' periklu = 0.36, 95 % CI: 0.15, 0.86). Dan kien konsistenti mas-sejbiet mill-provi kliniċi fl-adulti fejn il-medicina ngħatat fil-vini.

Permezz tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons SLE Ġovanili tal-Organizzazzjoni tal-Provi Internazzjonali tar-Rewmatologija Pedjatrika/Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (PRINTO/ACR, *Paediatric*

Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology), proporzjon oghla ta' pazjenti pedjatriċi li rċievu Benlysta wera titjib fil-pazjenti meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5).

Tabella 5. Rata ta' rispons PRINTO/ACR f'Ġimgha 52

	Proporzjon ta' pazjenti b'tal-inqas titjb ta' 50 % fi kwalunkwe 2 minn 5 komponenti ¹ u mhux aktar minn wiehed milli jifdal jaggrava b'aktar minn 30 %		Proporzjon ta' pazjenti b'tal-inqas titjb ta' 30 % fi 3 minn 5 komponenti ¹ u mhux aktar minn wiehed milli jifdal jaggrava b'aktar minn 30 %	
	Plaċebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Plaċebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Rispons, n (%)	14/40 (35.0)	32/53 (60.4)	11/40 (27.5)	28/53 (52.8)
Differenza osservata vs. Plaċebo		25.38		25.33
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. Plaċebo		2.74 (1.15, 6.54)		2.92 (1.19, 7.17)

¹ Il-ħames komponenti PRINTO/ACR kienu percentwal ta' bidla f'Ġimgha 52 fi: Valutazzjoni Globali tal-Ġenitur (GA tal-Ġenitur), PGA, puntegg SELENA SLEDAI, proteinurja f'24 siegħa, u, puntegg tad-dominju tal-funzjonament fiżiku tal-Inventarju tal-Kwalità tal-Ħajja Pedjatrika – Puntegg Ewlieni Ġenerali (PedsQL GC, *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi taħt il-ġilda ta' hawn taħt huma bbażati fuq l-istimi tal-parametri tal-popolazzjoni għal 661 pazjent, kompromessi minn 554 pazjent b'SLE u 107 individwu b'saħħithom, li rċievu Benlysta taħt il-ġilda.

Assorbiment

Benlysta fil-pinna mimlija għal-lest jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Wara għoti taħt il-ġilda, il-bijodisponibbiltà ta' belimumab kienet madwar 74 %. L-esponiment fi stat fiss intlaħaq wara madwar 11-il ġimgha ta' għoti taħt il-ġilda. L-ogħla konċentrazzjoni fis-serum (C_{max}) ta' belimumab fi stat fiss kienet ta' 108 µg/mL.

Distribuzzjoni

Belimumab tqassam fit-tessuti b'volum fi stat fiss (V_{ss}, steady-state volume) ta' distribuzzjoni ta' madwar 5 litri.

Bijotrasformazzjoni

Belimumab huwa proteina li r-rotta metabolika mistennija tiegħu hija d-degradazzjoni f'peptides żgħar u aċidi amminiċi individwali permezz ta' enzimi proteolitici li huma mifruxa ħafna. Ma sarux studji klassiċi ta' bijotrasformazzjoni.

Eliminazzjoni

Wara għoti taħt il-ġilda, belimumab kellu half-life ta' 18.3 jiem. It-tneħħija sistemika kienet ta' 204 mL/jum.

Studju tan-nefrite tal-lupus

Saret analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'224 pazjent adult b'nefrite tal-lupus li rċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini (Jiem 0, 14, 28 u mbagħad kull 28 jum sa 104 ġimghat). F'pazjenti b'nefrite tal-lupus, minhabba attività tal-marda tal-kliewi, it-tneħħija ta' belimumab kienet inizjalment oghla minn dik osservata fl-istudji tal-SLE; madankollu, wara 24 ġimgha ta' trattament u matul il-bqija tal-istudju, it-tneħħija u l-esponiment ta' belimumab kienu simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti adulti bl-SLE li rċiew belimumab 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini.

Abbażi tal-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-konċentrazzjonijiet medji fi stat fiss tal-ġhoti taht il-ġilda ta' belimumab 200 mg darba fil-ġimgha f'adulti b'nefrite tal-lupus huma mbassra li huma simili għal dawk osservati f'adulti b'nefrite tal-lupus li jirċievu belimumab 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimghat.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika: Il-parametri farmakokinetiċi ta' belimumab mogħti taht il-ġilda huma bbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 25 pazjent minn studju farmakokinetiku ta' Fażi II f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE li kienu qed jirċievu belimumab taht il-ġilda u l-istudju ta' Fażi II f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE li kienu qed jirċievu belimumab minn ġol-vini. Wara għoti taht il-ġilda ta' 200 mg ta' belimumab f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 5 snin sa anqas minn 18-il sena, [darba fil-ġimgha (pazjenti li jiżnu ≥ 50 kg), kull 10 ijiem (pazjenti li jiżnu $30 < 50$ kg) jew kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu $15 < 30$ kg)], il-konċentrazzjoni medja ta' belimumab fl-istat fiss ġiet stmata li hija simili għal dik ta' individwi adulti bl-SLE wara għoti taht il-ġilda ta' 200 mg belimumab fil-ġimgha, u simili għal dik ta' individwi pedjatriċi bl-SLE wara għoti minn ġol-vini ta' belimumab 10 mg/kg piż ta-ġisem fil-Jiem 0, 14 u 28, u f'intervalli ta' 4 ġimghat wara dan. Medja ġeometrika simulata fl-istat fiss tas- C_{max} , C_{avg} , C_{min} , u l-AUC (ikkalkulata fuq l-intervall tad-doża) huma stmata li jkun 124 $\mu\text{g/mL}$, 119 $\mu\text{g/mL}$, 111 $\mu\text{g/mL}$ u 834 $\text{jum}\cdot\mu\text{g/mL}$ għall-pazjenti pedjatriċi li jiżnu ≥ 50 kg li qed jirċievu belimumab darba fil-ġimgha, 114 $\mu\text{g/mL}$, 105 $\mu\text{g/mL}$, 91 $\mu\text{g/mL}$ u 1051 $\text{jum}\cdot\mu\text{g/mL}$ għall-pazjenti pedjatriċi li jiżnu $30 < 50$ kg li qed jirċievu belimumab kull 10 ijiem, u 119 $\mu\text{g/mL}$, 103 $\mu\text{g/mL}$, 79 $\mu\text{g/mL}$ u 1438 $\text{jum}\cdot\mu\text{g/mL}$ għall-pazjenti pedjatriċi li jiżnu $15 < 30$ kg li qed jirċievu belimumab kull ġimagħtejn.

Anzjani: Benlysta ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti anzjani. L-età ma affetwatx l-esponiment għal belimumab fl-analiżi ta' farmakokinetika tal-popolazzjoni taht il-ġilda. Madankollu, meta wieħed iqis in-numru żgħir ta' individwi ≥ 65 , l-effett tal-età ma jistax jiġi eskluż b'mod konklużiv.

Indeboliment tal-kliewi: Ma saru l-ebda studji speċifiċi li jeżaminaw l-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' belimumab. Waqt l-iżvilupp kliniku Benlysta ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti b'SLE b'indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija tal-kreatinina [CrCl] ≥ 60 u < 90 mL/min), moderat (CrCl ≥ 30 u < 60 mL/min), jew qawwi (CrCl ≥ 15 u < 30 mL/min): 121 pazjent b'indeboliment tal-kliewi ħafif u 30 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat ingħataw Benlysta taht il-ġilda; 770 pazjent b'indeboliment tal-kliewi ħafif, 261 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat u 14-il pazjent b'indeboliment tal-kliewi qawwi ngħataw Benlysta ġol-vini.

Ma ġie osservat l-ebda tnaqqis klinikament sinifikanti fit-tneħħija sistemika tal-indeboliment tal-kliewi. Għalhekk, ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied: Ma saru l-ebda studji speċifiċi biex jeżaminaw l-effetti ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetiċi ta' belimumab. Molekuli IgG1 bħal belimumab huma kkatabolizzati minn enzimi proteolitici li huma mifruxa ħafna, li mhumiex ristretti għat-tessut tal-fwied u tibdiliet fil-funzjoni tal-fwied x'aktarx ma jkollhomx effett fuq it-tneħħija ta' belimumab.

Piż tal-ġisem/Indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI)

L-effetti tal-piż tal-ġisem u tal-BMI fuq l-esponiment ta' belimumab wara għoti taħt il-ġilda fl-adulti ma ġewx ikkunsidrati bħala klinikament sinifikanti. Ma kien hemm l-ebda impatt sinifikanti fuq l-effikaċja u s-sigurtà abbażi tal-piż. Għalhekk, ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża tal-adulti.

L-effetti tal-piż tal-ġisem fuq l-esponiment ta' belimumab wara għoti taħt il-ġilda fil-pazjenti pedjatriċi ġie determinat bl-użu tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem aktar baxx ikollhom tneħħija u volum ta' distribuzzjoni ta' belimumab inqas li jwassal għal żieda fl-esponiment. Biex wiehed jaċċerta li l-esponimenti għal belimumab jibqgħu f'limiti aċċettabbli u jkunu konsistenti fil-firxa tal-piżijiet pedjatriċi kollha, il-pazjenti b'piż tal-ġisem baxx jingħataw doži ta' belimumab b'mod anqas frekwenti (ara sezzjoni 4.2).

Tranżizzjoni minn għoti ġol-vini għal għoti taħt il-ġilda

SLE

Il-pazjenti b'SLE li jaqilbu minn 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimgħat għal reġimen ta' 200 mg minn taħt il-ġilda li jużaw intervall ta' qlib ta' 1 għal 4 ġimgħat kelhom konċentrazzjonijiet ta' belimumab fis-serum ta' qabel id-doża fl-ewwel doża taħt il-ġilda tagħhom li kienu viċin tal-konċentrazzjoni minima fi stat fiss taħt il-ġilda eventwali tagħhom (ara sezzjoni 4.2). Abbażi ta' simulazzjonijiet b'parametri farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, il-konċentrazzjonijiet medji ta' belimumab fi stat fiss għal 200 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa (f'pazjenti adulti, u f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 5 snin sa anqas minn 18-il sena u ≥ 50 kg), kull 10 ijiem (f'pazjenti pedjatriċi 5 sa inqas minn 18 -il sena u 30 sa < 50 kg) jew kull ġimgħatejn (f'pazjenti pedjatriċi 5 sa inqas minn 18 il sena u 15 sa < 30 kg), kienu simili għal 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimgħat.

Nefrite tal-lupus

Ġimgħa sa ġimgħatejn wara li jtemmu l-ewwel 2 doži ġol-vini, il-pazjenti b'nefrite tal-lupus li jaqilbu minn 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini għal 200 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa, huma mbassra li jkollhom konċentrazzjonijiet medji ta' belimumab fis-seru simili għal dawk ta' pazjenti li jingħataw doża ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimgħat abbażi ta' simulazzjonijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Għoti minn ġol-vini u taħt il-ġilda lix-xadini wassal għat-tnaqqis mistenni fl-għadd tan-numru ta' ċelluli B periferali u tat-tessut tal-limfa mingħajr l-ebda sejbiet tossikoloġiċi assoċjati magħhom.

Studji ta' riproduzzjoni saru f'xadini cynomolgus tqal li ngħataw 150 mg/kg piż tal-ġisem ta' belimumab permezz ta' infużjoni fil-vina (madwar 9 darbiet aktar mill-ogħla esponiment kliniku antiċipat fil-bnedmin) kull ġimgħatejn sa 21 ġimgħa, u trattament b'belimumab ma kienx assoċjat ma' effetti ta' ħsara diretti jew indiretti f'dak li għandu x'jaqsam ma' tossiċità fl-omm, tossiċità fl-iżvilupp, jew teratoġenicità.

Sejbiet marbuta mat-trattament kienu limitati għal tnaqqis reversibbli mistenni taċ-ċelluli B kemm fix-xadini nisa kif ukoll fil-frieħ u tnaqqis reversibbli fl-IgM f'xadini frieħ. In-numru ta' ċelluli B irkupraw wara t-twaqqif ta' trattament b'belimumab wara madwar sena minn wara li x-xadini adulti welldu u mal-ewwel 3 xhur f'xadini frieħ; livelli ta' IgM f'xadini frieħ esposti għal belimumab *in utero* rkupraw mal-età ta' 6 xhur.

Effetti fuq il-fertilità fix-xadini rġiel u nisa kienu stmati fi studji tossikoloġiċi minn doži ripetuti ta' 6 xhur b'doži ta' belimumab sa u inkluż 50 mg/kg piż tal-ġisem. Ma kienu nnutati l-ebda tibdiliet assoċjati mat-trattament fl-organi riproduttivi tal-irġiel u n-nisa tal-annimali maturi sesswalment. Stima informali taċ-ċiklu tal-menstruazzjoni fin-nisa ma wera l-ebda tibdiliet marbuta ma' belimumab.

Minhabba li belimumab huwa antikorp monoklonali ma saru l-ebda studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni. Ma saru l-ebda studji dwar ir-riskju ta' kanċer jew il-fertilità (fl-irġiel jew in-nisa).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Arginine hydrochloride
Histidine
Histidine monohydrochloride
Polysorbate 80 (E 433)
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibbiltajiet

Xejn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-frیža.
Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Pinna waħda mimlija għal-lest ta' Benlysta tista' tinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25°C għal perjodu sa 12-il siegħa. Il-pinna mimlija għal-lest trid tigi protetta mid-dawl, u tintrema jekk ma tintużax fil-perjodu ta' 12-il siegħa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni ta' 1 mL f'siringa tal-ħġieg tat-tip 1 b'labra mwahħla (azzar inossidabbli) f'pinna mimlija għal-lest.

Disponibbli f'pakketti ta' 1 jew 4 pinen mimlijin għal-lest u f'pakkett multiplu li fih 12-il pinna mimlijin għal-lest ta' doża waħda (3 pakketti ta' 4 pinen mimlijin għal-lest).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Istruzzjonijiet komprensivi għal għoti taħt il-ġilda ta' Benlysta f'pinna mimlija għal-lest huma pprovduti fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif (ara Istruzzjonijiet pass b'pass).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/003 pinna 1 mimlija għal-lest
EU/1/11/700/004 4 pinen mimlijin għal-lest
EU/1/11/700/005 12 (3x4)-il pinna mimlijin għal-lest (pakkett multiplu)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Lulju 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg ta' belimumab.

Belimumab huwa antikorp monoklonali IgG1 λ uman, magħmul f' linja ta' ċelluli mammiferi (NS0) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.1 mg polysorbate 80.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, ta' bla kulur għal isfar ċar, b'pH ta' 6 u osmolalità ta' 270 – 320 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Benlysta huwa indikat bħala terapija miżjuda ma' oħrajn f'pazjenti adulti li għandhom lupus erythematosus sistemiku (SLE, *systemic lupus erythematosus*) attiv u pożittiv għal awtoantikorpi bi grad għoli ta' attività tal-marda (eż. pożittiv għal anti-dsDNA u b'kompliment baxx) minkejja terapija standard (ara sezzjoni 5.1).

Benlysta huwa indikat flimkien ma' terapiji standard immunosoppressivi għat-trattament ta' pazjenti adulti b'nefrite tal-lupus attiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Benlysta għandu jinbada u jiġi ssorveljat minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' SLE. Huwa rakkomandat li l-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda ta' Benlysta tingħata taħt is-superviżjoni ta' professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa f'ambjent li jkun ikkwalifikat biżżejjed sabiex jimmaniġġja reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, jekk ikun meħtieġ. Il-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandu jipprovdi tahrig xieraq fit-teknika ta' taħt il-ġilda u edukazzjoni dwar sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjent jista' jinjetta lilu nnifsu, jew il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent tista' tagħti Benlysta wara li l-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jiddetermina li dan ikun xieraq.

Pożoloġija

SLE

Id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg darba fil-ġimgħa, mogħtija taħt il-ġilda. Id-dożaġġ mhuwiex ibbażat fuq il-piż (ara sezzjoni 5.2). Il-kundizzjoni tal-pazjent għandha tiġi evalwata kontinwament. Irid jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament b'Benlysta jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fil-kontroll tal-marda wara 6 xhur ta' trattament.

Nefrite tal-lupus

F'pazjenti li jibdew terapija b'Benlysta għal nefrite tal-lupus attiva, il-kors tad-dożaġġ rakkomandat huwa doża ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg) darba fil-ġimgħa għal 4 dożi, imbagħad 200 mg darba fil-ġimgħa wara dan. F'pazjenti li jkomplu t-terapija b'Benlysta għal nefrite tal-lupus attiva, id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 200 mg darba fil-ġimgħa. Benlysta jrid jintuża flimkien ma' kortikosteroidi u mycophenolate jew cyclophosphamide għall-induzzjoni, jew mycophenolate jew azathioprine għall-manteniment. Il-kundizzjoni tal-pazjent għandha tiġi evalwata kontinwament.

Dożi maqbuża

Jekk tinqabeż doża, huwa rrakkomandat li din tingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, il-pazjenti jistgħu jkomplu d-dożaġġ fil-jum normali tagħhom tal-ġhoti, jew jibdew skeda ġdida mill-jum li fih tkun ingħatat id-doża maqbuża.

Bdil tal-jum skedat tad-dożaġġ

Jekk il-pazjenti jkunu jixtiequ jibdli l-jum skedat tad-dożaġġ, tista' tingħata doża ġdida fil-jum ġdid ippreferut tal-ġimgħa. Wara dan, il-pazjent jista' jkompli bl-iskeda l-ġdida minn dak il-jum, anki jekk l-intervall tad-dożaġġ jista' jkun temporanjament inqas mis-soltu.

Tranzizzjoni minn ġhoti ġol-vini għal taħt il-ġilda

SLE

Jekk pazjent b'SLE jkun qed jibdel minn ġhoti ġol-vini ta' Benlysta għal ġhoti taħt il-ġilda, l-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda trid tingħata 1 sa 4 ġimgħat wara l-aħħar doża ġol-vini (ara sezzjoni 5.2).

Nefrite tal-lupus

Jekk pazjent b'nefrite tal-lupus ikun qed jaqleb minn ġhoti ġol-vini ta' Benlysta għal ġhoti taħt il-ġilda, huwa rrakkomandat li l-ewwel doża ta' 200 mg injezzjoni taħt il-ġilda tingħata minn ġimgħa sa ġimgħatejn wara l-aħħar doża ġol-vini. Din il-bidla tista' sseħħ fi kwalunkwe żmien wara li l-pazjent itemm l-ewwel 2 dożi ġol-vini (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Data dwar pazjenti ta' ≥ 65 sena hija limitata (ara sezzjoni 5.1). Benlysta għandu jintuża b'kawtela fl-anzjani. Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Belimumab ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti li għandhom SLE u indeboliment tal-kliewi. Fuq bażi tal-informazzjoni disponibbli, mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew qawwi tal-kliewi. Madankollu hija rrakkomadata l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi minhabba nuqqas ta' data (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju speċifiku b'Benlysta f'pazjenti li kellhom indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied x'aktarx ma jkollhomx bżonn aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

SLE

F'pazjenti ta' 5 snin sa inqas minn 18 -il sena, it-tehid ta' Benlysta minn taht il-ġilda bis-siringa mimlija għal-lest ma ġietx evalwata u għat-tehid ta' Benlysta minn taht il-ġilda hija rrakkomandata l-pinna mimlija għal-lest. Id-data disponibbli bħalissa hija deskritta f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija b'Benlysta f'siringa mimlija għal-lest.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' għoti ta' Benlysta taht il-ġilda fit-tfal b'età taht il-5 snin jew li jiżnu anqas minn 15-il kg ma ġewx determinat. M'hemmx data disponibbli.

Nefrite tal-lupus

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' għoti ta' Benlysta minn taht il-ġilda fit-tfal u fl-adolesxenti b'età taht it-18-il sena ma ġewx determinati. M'hemmx data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pinna mimlija għal-lest jew is-siringa mimlija għal-lest trid tintuża biss għall-injezzjoni minn taht il-ġilda. Is-siti tal-injezzjoni rakkomandati huma l-addome jew il-koxxa. Meta jiġu injettati fl-istess parti, il-pazjenti jridu jingħataw parir biex jużaw sit tal-injezzjoni differenti għal kull injezzjoni; l-injezzjonijiet ma jridux jingħataw f'partijiet fejn il-ġilda tkun sensittiva, imbengla, ħamra, jew iebsa. Meta tingħata doża ta' 400 mg fl-istess sit, huwa rakkomandat li ż-2 injezzjonijiet individwali ta' 200 mg jingħataw mill-inqas 5 cm (madwar 2 pulzieri) minn xulxin.

Istruzzjonijiet komprensivi għal għoti taht il-ġilda ta' Benlysta f'siringa mimlija għal-lest huma pprovduti fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif (ara Istruzzjonijiet pass b'pass).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Benlysta ma ġiex studjat fil-gruppi ta' pazjenti li ġejjin u mhux rakkomandat meta jkun hemm:

- lupus attiv u qawwi fis-sistema nervuża ċentrali
- HIV
- epatite B jew Ċ fil-passat jew kurrenti
- ipogammaglobulinimja ($\text{IgG} < 400 \text{ mg/dL}$) jew defiċjenza ta' IgA ($\text{IgA} < 10 \text{ mg/dL}$)
- storja ta' trapjant ta' organu prinċipali jew trapjant ematopojetiku tal-istem/taċ-ċellula/tal-mudullun jew trapjant tal-kliwi.

L-użu flimkien ma' terapija mmirata lejn iċ-ċelluli B

Data disponibbli ma ssostnix l-għoti flimkien ta' rituximab ma' Benlysta f'pazjenti b'SLE (ara sezzjoni 5.1). Jinhtieg li tintuża l-kawtela jekk Benlysta jingħata flimkien ma' terapija oħra mmirata lejn iċ-ċelluli B.

Sensittività eċċessiva

L-ghoti taht il-gilda jew ġol-vini ta' Benlysta jista' jwassal għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jistgħu jkunu severi, u fatali. F'każ ta' reazzjoni qawwiya, l-ghoti ta' Benlysta għandu jitwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa (ara sezzjoni 4.2). Ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva huwa l-akbar mal-ewwel żewġ dożi; madankollu, ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat għal kull għoti. Pazjenti bi storja ta' allergiji jew ta' sensittività eċċessiva sinifikanti għal ħafna mediċini jistgħu jkunu f'riskju akbar. Ġiet osservata wkoll rikorrenza ta' reazzjonijiet klinikament sinifikanti wara trattament inizjali xierqa tas-sintomi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Il-pazjenti jridu jiġu avżati li jista' jkun hemm reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, dakinhar, jew diversi jiem wara l-ghoti, u għandhom jiġu infurmati b'sinjali u sintomi potenzjali u l-possibbiltà ta' rikorrenza. Il-pazjenti jridu jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jesperjenzaw xi wieħed minn dawn is-sintomi. Il-fuljett ta' tagħrif irid ikun disponibbli għall-pazjent. Ġew osservati wkoll reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip li jiehdu ż-żmien biex joħorgu, mhux akuti u inkludew sintomi bħal raxx, nawsja, għeja, majalġja, uġiġh ta' ras, u edema tal-wieċ.

Fi studji kliniċi ġol-vini, reazzjonijiet serji għall-infużjoni u ta' sensittività eċċessiva inkludew reazzjoni anafilattika, bradikardija, pressjoni baxxa, anġioedima, u dispnea. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Benlysta trab għal konċentrat hħal soluzzjoni għall-infużjoni (sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Il-mod ta' kif jahdem belimumab jista' jżid ir-riskju għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fl-adulti u fit-tfal bil-lupus, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi, u tfal iżgħar jistgħu jkunu f'riskju akbar. Fi studji kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet simili fost il-gruppi ta' Benlysta u tal-placebo; madankollu, infezzjonijiet fatali (eż. pulmonite u sepsi) seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li rċievu Benlysta meta mqabbla ma' daww li rċievu placebo (ara sezzjoni 4.8). Għandu jiġi kkunsidrat it-tilqim pnemkokkali qabel il-bidu ta' trattament b'Benlysta. Benlysta ma jridx jinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet serji attivi (li jinkludu infezzjonijiet kroniċi serji). Jinħtieġ li t-tobba jaġixxu b'kawtela u għandhom jivvalutaw bir-reqqa jekk il-benefiċċji humiex mistennija li jisbqu r-riskju meta jikkunsidraw l-użu ta' Benlysta f'pazjenti bi storja ta' infezzjoni rikorrenti. It-tobba jeħtieġ javżaw lill-pazjenti biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni. Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni waqt li jkunu qed jiehdu trattament b'Benlysta jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tingħata konsiderazzjoni b'reqqa għall-interruzzjoni ta' terapija immunosoppressanti inkluż Benlysta sakemm l-infezzjoni tiġi riziolta. Ir-riskju li wieħed juża Benlysta f'pazjenti b'tuberkulożi attiva jew mingħajr sintomi mhuwiex magħruf.

Depressjoni u suwiċidalità

Fi studji kliniċi kkontrollati ġol-vini u taht il-gilda, ġew irrappurtati disturbi psikjatriċi (depressjoni, ideat u mġiba ta' suwiċidju inkluż suwiċidji) b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li rċievu Benlysta (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom jivvalutaw ir-riskju ta' depressjoni u suwiċidju billi jqisu l-istorja medika u l-istatus psikjatriku attwali tal-pazjent qabel it-trattament b'Benlysta u għandhom ikomplu jimmonitorjaw il-pazjenti waqt it-trattament. It-tobba jridu javżaw lill-pazjenti (u lill-persuni li jiehdu hsiebhom fejn xieraq) biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom fil-każ ta' sintomi psikjatriċi godda jew li jiġgravaw. F'pazjenti li jesperjenzaw sintomi bħal dawn, it-twaqqif tat-trattament irid jiġi kkunsidrat.

Reazzjonijiet avversi severi fil-gilda

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS - *Stevens-Johnson syndrome*) u n-nekroliżi epidermali tossika (TEN-*toxic epidermal necrolysis*), li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' trattament b'Benlysta. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' SJS u TEN u mmonitorjati mill-viċin għal reazzjonijiet fil-gilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li huma suġġestivi ta' dawn ir-reazzjonijiet, Benlysta għandu jiġi rtirat minnufih u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv. Jekk il-pazjent żviluppa SJS jew TEN bl-użu ta' Benlysta, it-trattament b'Benlysta m'għandux jerġa' jinbeda f'dan

il-pazjent f' kwalunkwe hin.

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) giet irrappurtata b' trattament b' Benlysta għal SLE. It-tobba jridu jkunu attenti b' mod partikolari għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjenti jistgħu ma jinnutawx (eż., sintomi jew sinjali konoxxittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi godda jew li qed imorru għall-agħar, u jekk dawn is-sintomi/sinjali jseħħu, wiehed għandu jikkunsidra li jirreferi l-pazjent għand newroloġista u jridu jiġu kkunsidrati miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML skont kif klinikament indikat. Jekk tiġi ssuspettata PML, it-terapija immunosoppressiva, inkluż Benlysta, trid tiġi sospiza sakemm PML tiġi eskluża. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-terapija immunosoppressiva, inkluż Benlysta, trid titwaqqaf.

Tilqim

Tilqim ħaj m' għandux jingħata sa 30 jum qabel jew flimkien ma' Benlysta minħabba li s-sigurtà klinika ma gietx stabbilita. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjonijiet minn persuni li qed jirċievu tilqim ħaj lil pazjenti li qed jirċievu Benlysta.

Minħabba l-mod ta' kif jaħdem, belimumab jista' jfixxkel ir-rispons għat-tilqim. Madankollu, fi studju żgħir li evalwa r-rispons għall-vaċċin pnemokokkali 23-valenti, risponsi immuni globali għas-serotipi differenti kienu simili f'pazjenti SLE li jirċievu Benlysta meta mqabbla ma' daww li jirċievu trattament immunosoppressiv standard fil-hin tal-vaċċinazzjoni. M'hemmx biżżejjed tagħrif biex jinsiltu konklużjonijiet dwar rispons għal tilqim ieħor.

Data limitata tissuggerixxi li Benlysta ma jaffettwax b' mod sinifikanti l-hila li wiehed iżomm ir-rispons immuni protettiv għal tilqim li ttiehed qabel l-ghoti ta' Benlysta. F' sottostudju, grupp żgħir ta' pazjenti li qabel kienu rċievu tilqim tat-tetnu, tal-pneumococcus jew tal-influenza instabu li żammew titres protettivi wara trattament b' Benlysta.

Mard malinn u disturbi limfoproliferattivi

Prodotti mediċinali immunomodulatorji, inkluż Benlysta, jistgħu jżidu r-riskju ta' mard malinn. Hija rrakkomandata l-kawtela meta wiehed jikkunsidra terapija b' Benlysta f' pazjenti bi storja ta' mard malinn jew meta jiġi kkunsidrat li jitkompla t-trattament f' pazjenti li jiżviluppaw mard malinn. Pazjenti b' neoplażmu malinn f' dawn l-aħħar 5 snin għadhom ma ġewx studjati, bl-eċċezzjoni ta' daww b' kanċer taċ-ċelluli basal jew squamous tal-ġilda, jew kanċer taċ-ċerviċi tal-utru, li tneħħa kompletament jew ġie ttrattat b' mod xieraq.

Kontenut ta' polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80 (ara sezzjoni 2), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment huwa 'mingħajr sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni *in vivo*. Il-formazzjoni ta' xi enzimi CYP450 hija mrażżna b' livelli miżjuda ta' ċerti ċitokini matul infjammazzjoni kronika. Mhuwiex magħruf jekk belimumab jistax ikun modulatur indirett ta' ċitokini bħal dawn. Riskju għal tnaqqis indirett ta' attività ta' CYP minn belimumab ma jistax jiġi eskluż. Mal-bidu jew mat-twaqqif ta' belimumab, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ terapewtiku għal pazjenti li jkunu qegħdin jiġu ttrattati b' substrati CYP b' indiċi terapewtiċi dejjaq, fejn id-doża tiġi aġġustata individwalment (eż. warfarin).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt trattament b'Benlysta u għal mill-anqas 4 xhur wara li tingħata l-aħħar trattament.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' Benlysta f'nisa tqal. Barra mill-effett farmakoloġiku mistenni i.e tnaqqis fiċ-ċelluli B, studji tal-annimali fix-xadini ma jindikawx effetti dirett jew indirett ta' ħsara marbuta ma' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Benlysta m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Benlysta jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jekk jiġix assorbit b'mod sistemiku wara li jittiehed. Madankollu, belimumab instab fil-ħalib ta' xadini nisa li ngħataw 150 mg/kg piż tal-ġisem kull ġimagħtejn.

Minhabba li antikorpi (IgG) tal-omm jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider, huwa rrakkomandat li tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'Benlysta, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' belimumab fuq il-fertilità umana. Effetti fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa għadhom ma ġewx evalwati b'mod formali fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma huma mbassra l-ebda effetti ta' ħsara fuq attivitajiet bħal dawn mill-farmakoloġija ta' belimumab. Huwa rrakkomandat li wiehed iżomm quddiem għajnejh l-istat kliniku tal-individwu u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Benlysta meta jqis il-hila tal-pazjent li jagħmel affarijiet li jehtiegu ġudizzju, u hlilet motorji u konokkittivi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' belimumab f'pazjenti b'SLE ġiet evalwata fi tliet studji ta' qabel ir-registrazzjoni kkontrollati bi placebo ġol-vini u studju reġjonali wiehed sussegwenti kkontrollat bi placebo ġol-vini, studju wiehed kkontrollat bi placebo taht il-ġilda, u żewġ studji ta' wara t-tqegħid fis-suq ikkontrollati bi placebo ġol-vini; is-sigurtà f'pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva ġiet evalwata fi studju wiehed ikkontrollat bi placebo ġol-vini.

Id-*data* pprezentata fit-tabella ta' hawn taht tirrifletti l-esponiment f'674 pazjent b'SLE mit-tliet studji kliniċi ta' qabel ir-registrazzjoni u 470 pazjent fl-istudju sussegwenti kkontrollat bi placebo mogħtija Benlysta ġol-vini (10 mg/kg piż tal-ġisem fuq perjodu ta' siegħa f'Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum sa 52 ġimġha), u 556 pazjent b'SLE esposti għal Benlysta taht il-ġilda (200 mg darba fil-ġimġha sa 52 ġimġha). Id-*data* ta' sigurtà pprezentata tinkludi *data* aktar mit-52 Ġimġha f'xi whud mill-pazjenti b'SLE. Id-*data* tirrifletti esponiment addizzjonali f'224 pazjent b'nefrite tal-lupus attiva li rċiew Benlysta ġol-vini (10 mg/kg piż tal-ġisem sa 104 ġimġha). *Data* minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq hija inkluża wkoll.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll wiehed jew aktar minn dawn it-trattamenti konkomitanti għal SLE li ġejjin: kortikosteroidi, prodotti mediċinali immunomodulatorji, mediċini kontra l-malarja, prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux steroidi.

Reazzjonijiet avversi kienu rrappurtati f'84 % tal-pazjenti ttrattati b'Benlysta u f'87 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo. L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b'mod frekwenti (≥ 5 % tal-pazjenti b'SLE ttrattati b'Benlysta flimkien ma' kura standard u b'rata ta' ≥ 1 % oghla mill-placebo) kienet nasofaringite. Il-proporzjon ta' pazjenti li ma komplewx it-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 7 % ghal pazjenti ttrattati b'Benlysta u 8 % ghal pazjenti ttrattati bi placebo.

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti (>5 % tal-pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva ttrattati b'Benlysta u kura standard) kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq, infezzjoni fl-apparat tal-awrina u herpes zoster. Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 12.9 % għall-pazjenti ttrattati b'Benlysta u 12.9 % għall-pazjenti ttrattati bil-placebo.

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda: Is-sindromu Stevens-Johnson (SJS) u n-nekroliżi epidermali tossika (TEN) ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'Benlysta (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza li ntuzaw huma:

Komuni ħafna	$\geq 1/10$
Komuni	$\geq 1/100$ sa $< 1/10$
Mhux komuni	$\geq 1/1000$ sa $< 1/100$
Rari	$> 1/10\ 000$ sa $< 1/1000$
Mhux magħruf	ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma preżentati skont is-serjeta' tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel. Il-frekwenza mogħtija hija l-ogħla li dehret b'kull waħda mill-formulazzjonijiet.

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet ¹	Komuni hafna	Infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, eż. bronkite, infezzjoni tal-apparat tal-awrina
	Komuni	Gastroenterite ikkawżata minn virus, faringite, nasofaringite, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Lewkopenija
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ²
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
	Rari	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip li jiehdu ż-żmien biex joħorġu, mhux akuti
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Depressjoni
	Mhux komuni	Imġiba suwiċidali, ideat ta' suwiċidju
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Emigranja
Disturbi gastrointestinali	Komuni	Dijarea, nawsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ³ , urtikarja, raxx
	Mhux komuni	Anġjoedima,
	Mhux magħruf	Sindromu ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Uġiġh fl-estrematajiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni ² , deni

¹ Ara 'Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi' u sezzjoni 4 'Infezzjonijiet' għal aktar informazzjoni.

² 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' tiġbor fiha grupp ta' termini, inkluż anafilassi, u tista' tidher bħala firxa ta' sintomi li jinkludu pressjoni baxxa, anġjoedima, urtikarja jew raxx ieħor, ħakk, u dispnea. 'Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni' tiġbor fiha grupp ta' termini u tista' tidher bħala firxa ta' sintomi li jinkludu bradikardija, mijalgja, uġiġh ta' ras, raxx, urtikarja, deni, pressjoni baxxa, pressjoni għolja, sturdament u artralġja. Minhabba sinjali u sintomi li huma komuni għat tnejn, mhuwiex possibbli li wiehed jiddistingwi bejn reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni fil-każijiet kollha.

³ Tapplika għall-formulazzjoni ta' taħt il-ġilda biss.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Id-data pprezentata hawn taht hija miġbura mit-tliet istudji kliniċi ġol-vini ta' qabel ir-registrazzjoni (id-doża ġol-vini ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem biss) u l-istudju kliniku ta' taht il-ġilda. 'Infezzjonijiet' u 'Disturbi psikjatriċi' jinkludu wkoll data minn studju ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infużjoni jew mal-injezzjoni u sensittività eċċessiva: Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infużjoni jew mal-injezzjoni ġeneralment u sensittività eċċessiva kienu osservati fil-jum tal-ġhoti, iżda reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuti jistgħu jsejnhu wkoll diversi jiem wara d-dożaġġ. Pazjenti bi storja ta' allergiji jew ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sinifikanti għal ħafna mediċini jistgħu jkunu f'riskju akbar.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet tal-infużjoni u ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva wara għoti ġol-vini li jsejnhu fi żmien 3 jiem minn infużjoni kienet ta' 12 % fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u ta' 10 % fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo, b' 1.2 % u 0.3 %, rispettivament, li kienu jehtiegu twaqqif permanenti tat-trattament.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet sistemici ta' wara l-injezzjoni u ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jsejnhu fi żmien 3 jiem minn għoti taht il-ġilda kienet ta' 7 % fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u ta' 9 % fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo. Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva klinikament sinifikanti assoċjati ma' Benlysta mogħti taht il-ġilda u li kienu jehtiegu twaqqif permanenti tat-trattament f' 0.2 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u fl-ebda pazjent minn dawk li kienu qed jingħataw l-placebo.

Infezzjonijiet: L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fi studji ġol-vini u taht il-ġilda tal-SLE ta' qabel ir-registrazzjoni kienet ta' 63 % kemm fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u kemm fil-grupp tal-placebo. Infezzjonijiet li sejhew f'mill-anqas 3 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u mill-anqas 1 % b'mod aktar frekwenti minn pazjenti li kienu qed jingħataw l-placebo kienu infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u bronkite. Infezzjonijiet serji sejhew f' 5 % tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi li kienu qed jingħataw Benlysta jew placebo; infezzjonijiet opportunistiċi serji ammontaw għal 0.4 % u 0 % minn dawn, rispettivament. Infezzjonijiet li wasslu għat-twaqqif tat-trattament sejhew f' 0.7 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u f' 1.5 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw l-placebo. Xi infezzjonijiet kienu severi jew fatali.

Għal informazzjoni dwar infezzjonijiet osservati f'pazjenti pedjatriċi b'SLE ara s-sezzjoni Popolazzjoni pedjatrika taht.

Fi studju tan-nefrite tal-lupus, il-pazjenti kienu qed jirċievu sfond ta' terapija standard (ara sezzjoni 5.1) u l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet kienet ta' 82 % fil-pazjenti li rċiew Benlysta meta mqabbel ma' 76 % fil-pazjenti li rċiew il-placebo. Infezzjonijiet serji sejhew fi 13.8 % tal-pazjenti li rċiew Benlysta u fi 17.0 % tal-pazjenti li rċiew il-placebo. Infezzjonijiet fatali sejhew f' 0.9 % (2/224) tal-pazjenti li rċiew Benlysta u f' 0.9 % (2/224) tal-pazjenti li rċiew il-placebo.

Fi studju tas-sigurtà tal-SLE randomizzat, double-blind, ta' 52 ġimgha, ta' wara t-tqegħid fis-suq (BEL115467) li vvaluta l-mortalità u l-avvenimenti avversi speċifiċi fl-adulti, infezzjonijiet serji sejhew fi 3.7 % tal-pazjenti li rċiew Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini) kontra 4.1 % tal-pazjenti li rċiew il-placebo. Madankollu, infezzjonijiet fatali (eż. pulmonite u sepsi) sejhew f' 0.45 % (9/2002) tal-pazjenti ttrattati b'Benlysta kontra 0.15 % (3/2001) tal-pazjenti li rċiew il-placebo, filwaqt li l-inċidenza tal-mortalità mill-kawżi kollha kienet 0.50 % (10/2002) kontra 0.40 % (8/2001), rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet fatali ġew osservati waqt l-ewwel 20 ġimgha ta' trattament b'Benlysta.

Disturbi psikjatriċi: Fl-istudji kliniċi tal-SLE ta' qabel ir-registrazzjoni ġol-vini, ġew irrappurtati avvvenimenti psikjatriċi serji f' 1.2 % (8/674) tal-pazjenti li rċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem u 0.4 % (3/675) tal-pazjenti li rċiew placebo. Depressjoni serja giet irrappurtata f' 0.6 % (4/674) tal-pazjenti li rċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem u 0.3 % (2/675) tal-pazjenti li rċiew placebo. Kien hemm żewġ suwiċidji f'pazjenti ttrattati b'Benlysta (inkluż wieħed li rċieva Benlysta 1 mg/kg piż tal-ġisem).

Fi studju tal-SLE ta' wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati avvenimenti psikjatriċi serji f' 1.0 % (20/2002) tal-pazjenti li rċievew Benlysta u 0.3 % (6/2001) tal-pazjenti li rċievew placebo. Depressjoni serja ġiet irrappurtata f' 0.3 % (7/2002) tal-pazjenti li rċievew Benlysta u f' < 0.1 % (1/2001) tal-pazjenti li rċievew placebo. L-inċidenza globali ta' ideat jew imġiba serja ta' suwiċidju jew korriment personali mingħajr intenzjoni ta' suwiċidju kienet 0.7 % (15/2002) fil-pazjenti li rċievew Benlysta u 0.2 % (5/2001) fil-grupp tal-placebo. Ma ġie rrappurtat l-ebda suwiċidju f' wieħed mill-gruppi.

L-istudji ġol-vini tal-SLE aktar 'il fuq ma eskludewx pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi.

Fl-istudju kliniku taht il-ġilda tal-SLE, li eskluda pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi, ġew irrappurtati avvenimenti psikjatriċi serji f' 0.2 % (1/556) tal-pazjenti li rċievew Benlysta u fl-ebda pazjent li rċieva placebo. Ma kien hemm l-ebda avveniment serju relatat ma' depressjoni jew suwiċidju f' wieħed mill-gruppi.

Lewkopenija: L-inċidenza ta' lewkopenija f' pazjenti bi SLE rrappurtata bħala każ avvers kienet ta' 3 % fl-grupp li kien qed jingħata Benlysta u ta' 2 % fil-grupp li kien qed jingħata placebo.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni: Fl-istudju taht il-ġilda tal-SLE, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 6.1 % (34/556) u ta' 2.5 % (7/280) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu Benlysta u l-placebo, rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (l-aktar komuni uġiġħ, eritema, ematoma, ħakka u indurazzjoni) kienu ħfief għal moderati fis-severità. Il-biċċa l-kbira ma kellhomx bżonn twaqqif tal-medicina.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi f' pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq studju wieħed ta' għoti minn taht il-ġilda u studju wieħed ta' għoti minn ġol-vini.

Fi studju ta' 52 ġimġha fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li kien fih 25 pazjent pedjatriku (b'età minn 10 snin sa 17-il sena) b' SLE rċievew Benlysta minn taht il-ġilda b' esponiment kumparabbli ma' tal-adulti (200 mg f' intervall tal-għoti tad-doża stabbilit bbażat fuq il-piż tal-ġisem, fuq sfond ta' trattamenti konkomitanti), il-profil ta' sigurtà f' pazjenti pedjatriċi li rċievew Benlysta minn taht il-ġilda kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf għal belimumab.

Fi studju ta' 52 ġimġha kkontrollat bi placebo li kien fih 53 pazjent (b'età minn 6 snin sa 17-il sena) b' SLE irċievew Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem minn ġol-vini fil-Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum, fuq sfond ta' trattamenti konkomitanti), ma ġew osservati l-ebda sinjali ġodda ta' sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika ta' 12-il sena u akbar (n = 43). *Data* dwar sigurtà fit-tfal iżgħar mill-età ta' 12-il sena (n = 10) hija limitata.

Infezzjonijiet

Grupp ta' 5 snin sa 11-il sena: ġew irrappurtati infezzjonijiet fi 8/10 pazjenti li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 3/3 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo, u infezzjonijiet serji ġew irrappurtati f' 1/10 pazjenti li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 2/3 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (ara sezzjoni 4.4).

Grupp ta' 12 sa 17-il sena: ġew irrappurtati infezzjonijiet fi 22/43 pazjent li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 25/37 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo, u infezzjonijiet serji ġew irrappurtati fi 3/43 pazjent li kienu qed jirċievu Benlysta minn ġol-vini u 3/37 pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Fil-fażi ta' estensjoni fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża kien hemm infezzjoni waħda fatali f' pazjent li kien qed jirċievi Benlysta minn ġol-vini.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' Benlysta. Reazzjonijiet avversi rrapportati f'assoċjazzjoni ma' każijiet ta' doża eċċessiva kienu konsistenti ma' dawk mistennija għal belimumab.

Żewġ doži sa 20 mg/kg piż tal-ġisem mogħija 21 jum bogħod minn xulxin permezz ta' infużjoni fil-vina ngħataw lil bnedmin mingħajr l-ebda żieda fl-inċidenza jew fil-qawwa ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' doži ta' 1, 4, jew 10 mg/kg piż tal-ġisem.

F'każ ta' għoti bi żball ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni u għandha tingħata kura ta' support, kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belimumab huwa antikorp IgG1 λ monoklonali uman speċifiku għall-proteina umana li ddub li tistimula l-Limfoċit B (BLyS, magħrufa wkoll bħala BAFF u TNFSF13B). Belimumab jimblokka l-irbit ta' BLyS li ddub, li hija fattur ta' sopravivenza taċ-ċellula B, mar-riċetturi tagħha fuq iċ-ċelluli B. Belimumab ma jintrabatx direttament maċ-ċelluli B, iżda billi jintrabat ma' BLyS, belimumab jimpedixxi s-sopravivenza taċ-ċelluli B, li jinkludu ċelluli B awtoreattivi, u jnaqqas id-divrenzjar taċ-ċelluli B f'ċelluli tal-plażma li jipproduċu l-immunoglobulini.

Livelli ta' BLyS huma għoljin f'pazjenti li għandhom SLE u mard awtoimmuni ieħor. Hemm assoċjazzjoni bejn il-livelli ta' BLyS fil-plasma u l-attività tal-marda ta' SLE. Il-kontribuzzjoni relattiva tal-livelli ta' BLyS għall-patofizjoloġija ta' SLE mhix mifhuma kompletament.

Effetti farmakodinamiċi

Il-livelli IgG medjani f'Ġimgħa 52 tnaqqsu bi 11 % f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbla ma' żieda ta' 0.7 % f'pazjenti bl-SLE li kienu qed jingħataw il-plaċebo.

F'pazjenti b'antikorpi anti-dsDNA fil-linja bażi, il-livelli tal-antikorpi anti-dsDNA medjani f'Ġimgħa 52 tnaqqsu b'56 % f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbla ma' 41 % f'pazjenti li kienu qed jingħataw il-plaċebo. F'pazjenti b'antikorpi anti-dsDNA fil-linja bażi, sa Ġimgħa 52, 18 % tal-pazjenti ttrattati b'Benlysta kienu qalbu gal anti-dsDNA negattiv meta mqabbel ma' 15 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw il-plaċebo.

F'pazjenti bl-SLE b'livelli baxxi ta' komplement, normalizzazzjoni ta' C3 u C4 kienet osservata mal-Ġimgħa 52 fi 42 % u 53 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u f'21 % u 20 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw plaċebo, rispettivament.

Benlysta naqqas b'mod sinifikanti ċelluli li jiċċirkolaw, globali, tranżizzjonali, ingenwi u SLE B, kif ukoll ċelluli tal-plażma f'Ġimgħa 52. Għie osservat tnaqqis fiċ-ċelluli ingenwi u tranżizzjonali B, kif ukoll is-sottosett taċ-ċellula B SLE sa minn Ġimgħa 8. Għall-bidu, iċ-ċelluli tal-memorja żdiedu u naqsu bil-mod lejn livelli tal-linja bażi sa Ġimgħa 52.

Ir-rispons taċ-ċellula B u IgG għat-trattament fit-tul b'Benlysta għol-vini għie vvalutat fi studju ta' estensjoni tal-SLE mhux ikkontrollat. Wara 7 snin u nofs ta' trattament (inkluż studju ewlieni ta' 72 ġimgħa) kien osservat tnaqqis sostanzjali u miżmum f'diversi sottosettijiet taċ-ċelluli B li wassal għal tnaqqis medjan ta' 87 % fiċ-ċelluli B ingenwi, 67 % f'ċelluli B tal-memorja, 99 % fiċ-ċelluli B attivati u tnaqqis medjan ta' 92 % fiċ-ċelluli tal-plażma wara aktar minn 7 snin ta' trattament. Wara madwar 7 snin, kien osservat tnaqqis

medjan ta' 28 % fil-livelli tal-IgG, b'1.6 % tal-individwi li kellhom tnaqqis fil-livelli ta' IgG għal inqas minn 400 mg/dL. Matul il-perjodu tal-istudju, l-inċidenza rrapportata ta' AEs ġeneralment baqgħet stabbli jew naqset.

F'pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva, wara trattament b'Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini) jew placebo, kien hemm zieda fil-liveli tal-IgG fis-seru li kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-proteinurja. Meta mqabbel mal-placebo, ġew osservati żidiet iżgħar fil-livelli tal-IgG fis-seru fil-grupp ta' Benlysta kif mistenni bil-mekkanizmu magħruf ta' belimumab. F'Ġimgha 104, iż-żieda perċentwali medjana mil-linja bażi fl-IgG kienet ta' 17 % għal Benlysta u 37 % għall-placebo. It-tnaqqis fl-awtoantikorpi, iż-żidiet fil-komplement u t-tnaqqis fiċ-ċelluli B totali li jiċċirkolaw u fis-subsettijiet taċ-ċelluli B kien konsistenti mal-istudji tal-SLE.

Fi studju wieħed ta' għoti minn ġol-vini f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE (b'età minn 6 snin sa 17-il sena) u studju wieħed ta' għoti minn taħt il-ġilda f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE (b'età minn 10 snin sa 17-il sena), ir-rispons farmakodinamiku kien konsistenti ma' *data* fl-adulti.

Immunogeniċità

Fl-istudju taħt il-ġilda fejn ġew ittestjati kampjuni tas-serum minn aktar minn 550 pazjent adult b'SLE, ma ġie osservat l-ebda antikorp ta' belimumab waqt jew wara t-trattament b'belimumab 200 mg taħt il-ġilda. Fl-istudju tan-nefrite tal-lupus fejn 224 pazjent adult irċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini, ma ġie identifikat l-ebda antikorp kontra belimumab.

Fi studju wieħed ta' għoti minn ġol-vini f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin sa 17-il sena (n = 53) bl-SLE u studju wieħed ta' għoti minn taħt il-ġilda f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 snin sa 17-il sena (n = 25) bl-SLE, l-ebda pazjent ma żviluppa antikorpi kontra belimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

SLE

Injezzjoni taħt il-ġilda

L-effikaċja ta' Benlysta mogħti taħt il-ġilda ġiet evalwata fi studju randomised, double blind, ikkontrollat bi placebo ta' 52 ġimgha ta' Fażi II (HGS1006-C1115; BEL112341) fi 836 pazjent adult b'dijanjożi klinika ta' SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija. Il-pazjenti eliġibbli kellhom mard attiv b'SLE, iddefinit bħala punteġġ SELENA-SLEDAI ta' ≥ 8 u riżultati pożittivi għal testijiet ta' antikorp anti-nukleari (ANA jew anti-dsDNA) (titre ta' ANA $\geq 1:80$ u/jew pożittivi għal anti-dsDNA [≥ 30 unità/mL]) meta ġew eżaminati. Il-pazjenti kienu fuq skeda stabbli ta' trattament għal SLE (kura standard) li kienet tikkonsisti f'waħda minn li ġejjin (waħedhom jew flimkien): kortikosteroidi, mediċini kontra l-malarja, NSAIDs jew immunosoppressivi oħrajn. Jekk il-pazjenti kellhom lupus attiv u qawwi tas-sistema nervuża ċentrali jew nefrite qawwija attiva tal-lupus, dawn ġew esklużi.

L-istudju sar fl-Istati Uniti, fl-Amerika t'Isfel, fl-Ewropa u fl-Asja. L-età medjana tal-pazjenti kienet 37 sena (medda: 18 sa 77 sena), u l-biċċa l-kbira (94 %) kienu nisa. Prodotti mediċinali fl-isfond kienu jinkludu kortikosteroidi (86 %; >7.5 mg/jum prednisone ekwivalenti 60 %), immunosoppressivi (46 %), u mediċini kontra l-malarja (69 %). Il-pazjenti ġew randomizzati fi proporzjon 2:1 sabiex jingħataw belimumab 200 mg jew placebo taħt il-ġilda darba fil-ġimgha għal 52 ġimgha.

Fil-linja bażi 62.2 % tal-pazjenti kellhom attività għolja tal-marda (punteġġ SELENA SLEDAI ≥ 10), 88 % tal-pazjenti kellhom involviment tal-organu mukokutanju, 78 % kellhom involviment tal-organu muskoluskelettriku, 8 % kellhom involviment tal-organu ematoloġiku, 12 % kellhom involviment tal-organu renali u, 8 % kellhom involviment tal-organu vaskulari.

L-iskop primarju ta' effikaċja kien skop kompost (Indiċi ta' Rispons ta' SLE) li ddefinixxa r-rispons bħala dak li jissodisfa kull waħda mill-kriterji li ġejjin fil-Ġimgha 52 meta mqabbel mal-linja bażi:

- tnaqqis ta' ≥ 4 punti mill-punteġġ SELENA-SLEDAI, u

- l-ebda punteġġ A ġdid tal-Grupp ta' Stima tal-Lupus tal-Gzejjer Brittaniċi (BILAG) tad-dominju tal-organu jew 2 punteġġi B ġodda BILAG tad-dominju tal-organu, u
- l-ebda punteġġ li jmur għall-aġġar (żieda ta' < 0.30 punt) fl-Istima Globali tat-Tabib (PGA)

L-Indiċi ta' Rispons ta' SLE ikejjel it-titjib fl-attività tal-marda tal-SLE, mingħajr ma tmur għall-aġġar l-ebda sistema ta' organu, jew il-kundizzjoni globali tal-pazjent.

Tabella 1. Rata ta' rispons fil-Ġimgha 52

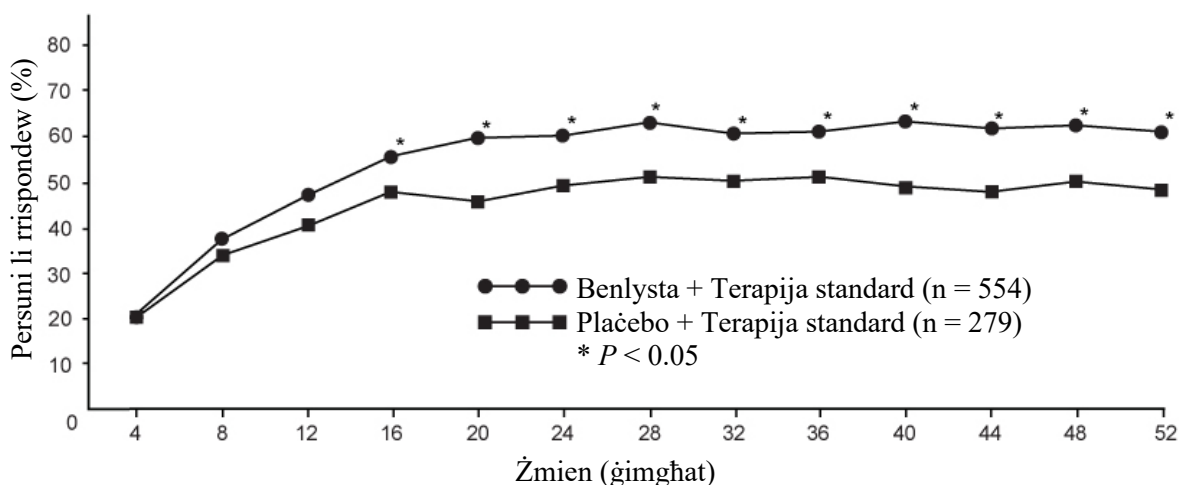
Rispons ¹	Plaċebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg kull ġimgha (n = 554)
Indiċi ta' rispons ta' SLE	48.4 %	61.4 % (p = 0.0006)
Differenza osservata vs. plaċebo		12.98 %
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. plaċebo		1.68 (1.25, 2.25)
Komponenti tal-Indiċi ta' rispons ta' SLE		
Perċentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥4 f'SELENA-SLEDAI	49.1 %	62.3 % (p = 0.0005)
Perċentwal ta' pazjenti li ma marrux għall-aġġar skont l-indiċi BILAG	74.2 %	80.9 % (p = 0.0305)
Perċentwal ta' pazjenti li ma marrux għall-aġġar skont PGA	72.8 %	81.2 % (p = 0.0061)

¹ L-analiżi eskludiet kwalunkwe individwu li ma kellux stima għal kwalunkwe wieħed mill-komponenti fil-linja bażi (1 għal plaċebo; 2 għal Benlysta).

² Il-pazjenti kollha ngħataw terapija standard.

Id-differenzi bejn il-gruppi ta' trattament dehru sa Ġimgha 16 u nżammu sa Ġimgha 52 (Figura 1).

Figura 1. Proporzjon ta' dawg li rrispondew SRI skont il-vista



Żbroff ta' SLE kien iddefinit mill-Indiċi SELENA SLEDAI modifikati għal żbroff ta' SLE. Ir-riskju tal-ewwel żbroff tnaqqas bi 22 % matul t-52 ġimgħa ta' osservazzjoni fil-grupp li ngħata Benlysta meta mqabbel mal-grupp li ngħata l-placebo (proporzjon ta' periklu = 0.78; p = 0.0061). Iż-żmien medjan għall-ewwel żbroff fost il-pazjenti li kellhom żbroff seħħ aktar tard f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbel mal-placebo (190 jum kontra 141 jum). Ġie osservat żbroff divers f'10.6 % tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta meta mqabbel ma' 18.2 % tal-pazjenti fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo matul it-52 ġimgħa ta' osservazzjoni (differenza osservata fit-trattament = -7.6 %). Ir-riskju ta' żbroff divers tnaqqas b'49 % matul it-52 ġimgħa ta' osservazzjoni fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta meta mqabbel mal-grupp li kien qed jirċievi l-placebo (proporzjon ta' periklu = 0.51; p = 0.0004). Iż-żmien medjan għall-ewwel żbroff fost il-pazjenti li kellhom żbroff qawwi kien imdewwem f'pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta meta mqabbel mal-placebo (171 jum vs. 118-il jum).

Il-perċentwal ta' pazjenti li kienu qed jingħataw aktar minn 7.5 mg/jum prednison (jew ekwivalenti) fil-linja bażi li d-doża ta' kortikosteroidi medja tagħhom tnaqqset b'tal-inqas 25 % mil-linja bażi għal ekwivalenti tad-doża għal prednisone $\leq$ 7.5 mg/jum matul Ġimgħat 40 sa 52, kien 18.2 % fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u 11.9 % fil-grupp li kien qed jingħata l-placebo (p = 0.0732).

Benlysta wera titjib fl-għeja meta mqabbel ma' placebo imkejjel bl-Iskala ta' Għeja FACIT. Il-bidla medja aġġustata tal-punteġġ fil-Ġimgħa 52 mil-linja bażi hija oġhla b'mod sinifikanti b'Benlysta meta mqabbla mal-placebo (4.4 vs. 2.7, p = 0.0130).

Analizi tas-sottogrupp tal-iskop primarju wriet li l-akbar benefiċċju kien osservat f'pazjenti b'attività oġhla tal-marda fil-linja bażi inkluż pazjenti b'punteġġi SELENA SLEDAI ta' $\geq$ 10 jew pazjenti li jehtiegu l-isteroidi biex jikkontrollaw il-marda tagħhom u pazjenti b'livelli baxxi ta' komplement.

Grupp addizzjonali li ġie identifikat preċedentement seroloġikament, dawk il-pazjenti b'komplement baxx u pożittivi għal anti-dsDNA fil-linja bażi, urew ukoll rispons relattiv ikbar, ara Tabella 2 għar-riżultati ta' dan l-eżempju ta' grupp b'attività oġhla tal-marda.

Tabella 2. Pazjenti b'komplement baxx u pożittivi ghal anti-dsDNA fil-linja baži

Sottogrupp	Pożittivi ghal anti-dsDNA U b'komplement baxx	
	Plaċebo	Benlysta 200 mg kull ġimgħa
Rata ta' rispons SRI fil-Ġimgħa 52 ¹ (%)	(n = 108) 47.2	(n = 246) 64.6 (p = 0.0014)
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (%)		17.41
Żbroff qawwi fuq 52 ġimgħa:	(n = 108)	(n = 248)
Pazjenti li kellhom żbroff qawwi (%)	31.5	14.1
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (%)		17.4
Żmien għal żbroff qawwi [Proporzjon ta' periklu (95 % CI)]		0.38 (0.24, 0.61) (p < 0.0001)
Tnaqqis fil-prednisone b'≥ 25 % mil-linja baži għal ≤7.5 mg/jum mill-ġimgħat 24 sa 52 ² (%)	(n = 70) 11.4	(n = 164) 20.7 (p = 0.0844)
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (%)		9.3
Titjib tal-punteġġ ta' għeja FACIT mil-linja baži fil-Ġimgħa 52 (medja)	(n = 108) 2.4	(n = 248) 4.6 (p = 0.0324)
Differenza osservata fit-trattament vs. plaċebo (differenza medjana)		2.1

¹ Analizi tar-rata ta' rispons ta' SRI f'Ġimgħa 52 eskudiet kwalunkwe individwu li kellu stima nieqsa fil-linja baži (2 għal Benlysta).

² Fost pazjenti b'doża ta' > 7.5 mg/jum ta' prednisone fil-linja baži.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta flimkien ma' ċiklu wiehed ta' rituximab ġew studjati fi studju ta' Fażi III ta' 104 ġimgħat, ikkontrollat bi plaċebo, b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li kien jinkludi 292 pazjent (BLISS-BELIEVE). L-iskop finali primarju kien il-proporzjon ta' individwi bi stat ta' kontroll ta' mard iddefinit bħala punteġġ ta' SLEDAI-2K ta' ≤ 2, miksub mingħajr immunosoppressanti u bil-kortikosteroidi b'doża ekwivalenti għal ≤ 5 mg/jum prednisone f'Ġimgħa 52. Dan inkiseb f'19.4 % (n = 28/144) tal-pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' rituximab u f'16.7 % (n = 12/72) tal-pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' plaċebo (proporzjon ta' probabbiltà 1.27; 95 % CI: 0.60, 2.71; p = 0.5342). Frekwenza oġġla ta' avvenimenti avversi (91.7 % vs. 87.5 %), avvenimenti avversi serji (22.2 % vs. 13.9 %) u infezzjonijiet serji (9.0 % vs. 2.8 %) ġew osservati f'pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' rituximab meta mqabbel ma' Benlysta flimkien ma' plaċebo.

Nefrite tal-lupus

Injezzjoni taħt il-ġilda

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta 200 mg mogħti taħt il-ġilda lil pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva kienu bbażati fuq *data* mill-ġhoti ta' Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini u mmudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Fl-istudju taht il-ġilda tal-SLE, deskritt hawn fuq, il-pazjenti li kellhom nefrite tal-lupus attiva severa ġew esklużi; madankollu, 12 % tal-pazjenti kellhom involviment tad-dominju tal-organu tal-kliewi fil-linja bażi (abbażi ta' valutazzjoni SELENA u SLEDAI). Sar l-istudju li ġej fin-nefrite tal-lupus attiva.

Infużjoni ġol-vini

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem mogħti ġol-vini għal perjodu ta' siegħa f'Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum, ġew evalwati fi studju ta' 104 ġimgħat, randomizzat (1:1), double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, ta' Fażi III (BEL114054) f'448 pazjent b'nefrite tal-lupus attiva. Il-pazjenti kellhom dijanjożi klinika tal-SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni tal-ACR, bijopsija li wriet nefrite tal-lupus tal-Klassi III, IV, u/jew V u kellhom marda tal-kliewi attiva fl-iskinjar li kienet teħtieġ terapija standard. It-terapija standard kienet tinkludi kortikosteroidi, 0 sa 3 għotjiet ġol-vini ta' methylprednisolone (500 sa 1000 mg għal kull għoti), segwiti minn prednisone orali 0.5 sa 1 mg/kg/jum b'doża totali ta' kuljum ta' ≤ 60 mg/jum u mnaqqsqa bil-mod għal ≤ 10 mg/jum sa Ġimgħa 24, ma':

- mycophenolate mofetil 1 sa 3 g/jum mill-ħalq jew mycophenolate sodium 720 sa 2160 mg/jum mill-ħalq għall-induzzjoni u l-manteniment, jew
- cyclophosphamide 500 mg ġol-vini kull ġimgħtejn għal 6 infużjonijiet għall-induzzjoni segwit minn azathioprine mill-ħalq b'doża fil-mira ta' 2 mg/kg/jum għall-manteniment.

Dan l-istudju sar fl-Asja, fl-Amerika ta' Fuq, fl-Amerika ta' Isfel u fl-Ewropa. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 31 sena (medda: 18 sa 77 sena); il-maġġoranza (88 %) kienu nisa.

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien ir-Rispons tal-Kliewi tal-Effikaċja Primarja (PERR) f'Ġimgħa 104 definit bħala rispons f'Ġimgħa 100 ikkonfermat minn kejl ripetut f'Ġimgħa 104 tal-parametri li ġejjin: proporzjon ta' proteina:kreatinina fl-awrina (uPCR) ≤ 700 mg/g (79.5 mg/mmol) u rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73m² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR ta' > 20 % mill-valur ta' qabel l-iżbroff.

Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu jinkludu:

- Rispons Shih tal-Kliewi (CRR) definit bħala rispons f'Ġimgħa 100 ikkonfermat minn kejl ripetut f'Ġimgħa 104 tal-parametri li ġejjin: uPCR < 500 mg/g (56.8 mg/mmol) u eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR ta' > 10 % mill-valur ta' qabel l-iżbroff.
- PERR f'Ġimgħa 52.
- Żmien għal avveniment relatat mal-kliewi jew mewt (avveniment relatat mal-kliewi definit bħala l-ewwel avveniment ta' marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, irduppjar tal-kreatinina fis-seru, aggravar tal-kliewi [definit bħala zieda fil-proteinurja, u/jew funzjoni indebolita tal-kliewi], jew riċeviment ta' terapija pprojbita relatata mal-mard tal-kliewi).

Għall-punti tat-tmiem tal-PERR u tas-CRR, it-trattament bl-isterojdi kellha titnaqqas għal ≤ 10 mg/jum minn Ġimgħa 24 biex wiehed jitqies bħala li rrisponda. Għal dawn il-punti tat-tmiem, il-pazjenti li waqqfu t-trattament kmieni, irċiew medikazzjoni pprojbita, jew daww li rtiraw mill-istudju kmieni ġew meqjusa bħala li ma rrispondewx.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu PERR f'Ġimgħa 104 kien konsiderevolment ogħla f'pazjenti li rċiew Benlysta meta mqabbel mal-plaċebo. Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin urew ukoll titjib sinifikanti b'Benlysta meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 3).

Tabella 3. Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti adulti b'nefrite tal-lupus

Skop finali tal-effikaċja	Plaċebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Differenza osservata kontra plaċebo	Proporzjon ta' Probabilità/Periklu kontra plaċebo (95 % CI)	Valur p
PERR f'Ġimgha 104¹ Rispondenti	32.3 %	43.0 %	10.8 %	OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
Komponenti tal-PERR					
Proporzjon proteina:kreatinina fl- awrina ≤ 700 mg/g (79.5 mg/mmol)	33.6 %	44.4 %	10.8 %	OR 1.54 (1.04, 2.29)	0.0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m ² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR mill-valur ta' qabel l- iżbroff ta' >20 %	50.2 %	57.4 %	7.2 %	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
Mhux falliment tat- trattament ³	74.4 %	83.0 %	8.5 %	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
CRR f'Ġimgha 104¹ Rispondenti	19.7 %	30.0 %	10.3 %	OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
Komponenti tas-CRR					
Proporzjon proteina:kreatinina fl- awrina < 500 mg/g (56.8 mg/mmol)	28.7 %	39.5 %	10.8 %	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m ² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR mill-valur ta' qabel l- iżbroff ta' > 10 %	39.9 %	46.6 %	6.7 %	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
Mhux falliment tat- trattament ³	74.4 %	83.0 %	8.5 %	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
PERR f'Ġimgha 52¹ Rispondenti	35.4 %	46.6 %	11.2 %	OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
Żmien għal avveniment relatat mal-kliwi jew mewt¹ Perċentwal ta' pazjenti b'avveniment ²	28.3 %	15.7 %	-		
Żmien għall-avveniment [Proporzjon ta' periklu (95 % CI)]			-	HR 0.51 (0.34, 0.77)	0.0014

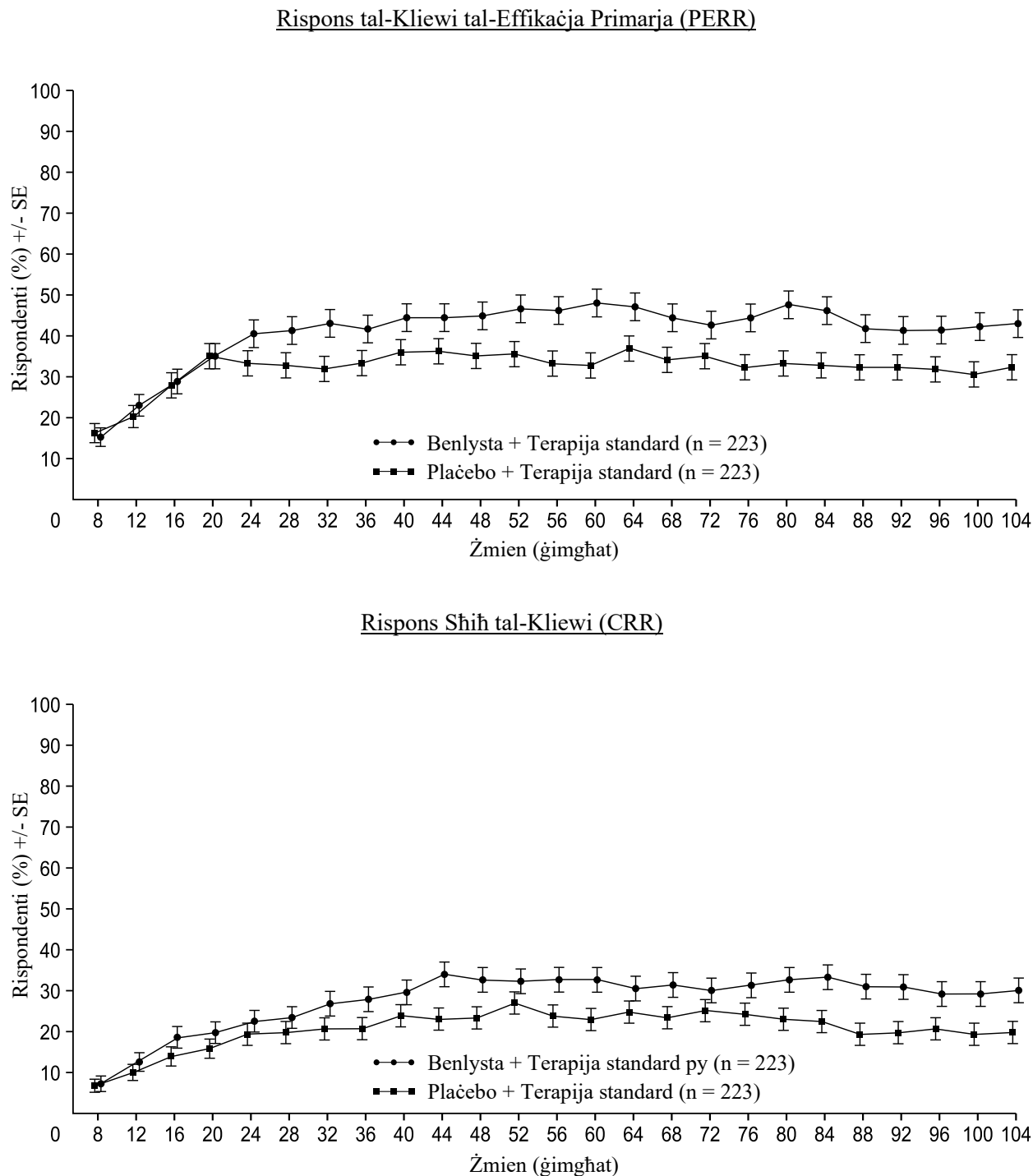
¹ Il-PERR f'Ġimgha 104 kienet l-analiżi tal-effikaċja primarja; CRR f'Ġimgha 104, PERR f'Ġimgha 52 u ż-żmien għal avveniment relatat mal-kliwi jew mewt ġew inklużi fil-ġerarkija ta' ttestjar speċifikata minn qabel.

² Meta jiġu esklużi l-imwiet mill-analiżi (1 għal Benlysta; 2 għall-plaċebo), il-perċentwal ta' pazjenti b'avveniment relatat mal-kliwi kien 15.2 % għal Benlysta meta mqabbel ma' 27.4 % għall-plaċebo (HR = 0.51; 95 % CI: 0.34, 0.78).

³ Falliment tat-trattament: Pazjenti li ħadu medikazzjoni pprojbita mill-protokoll.

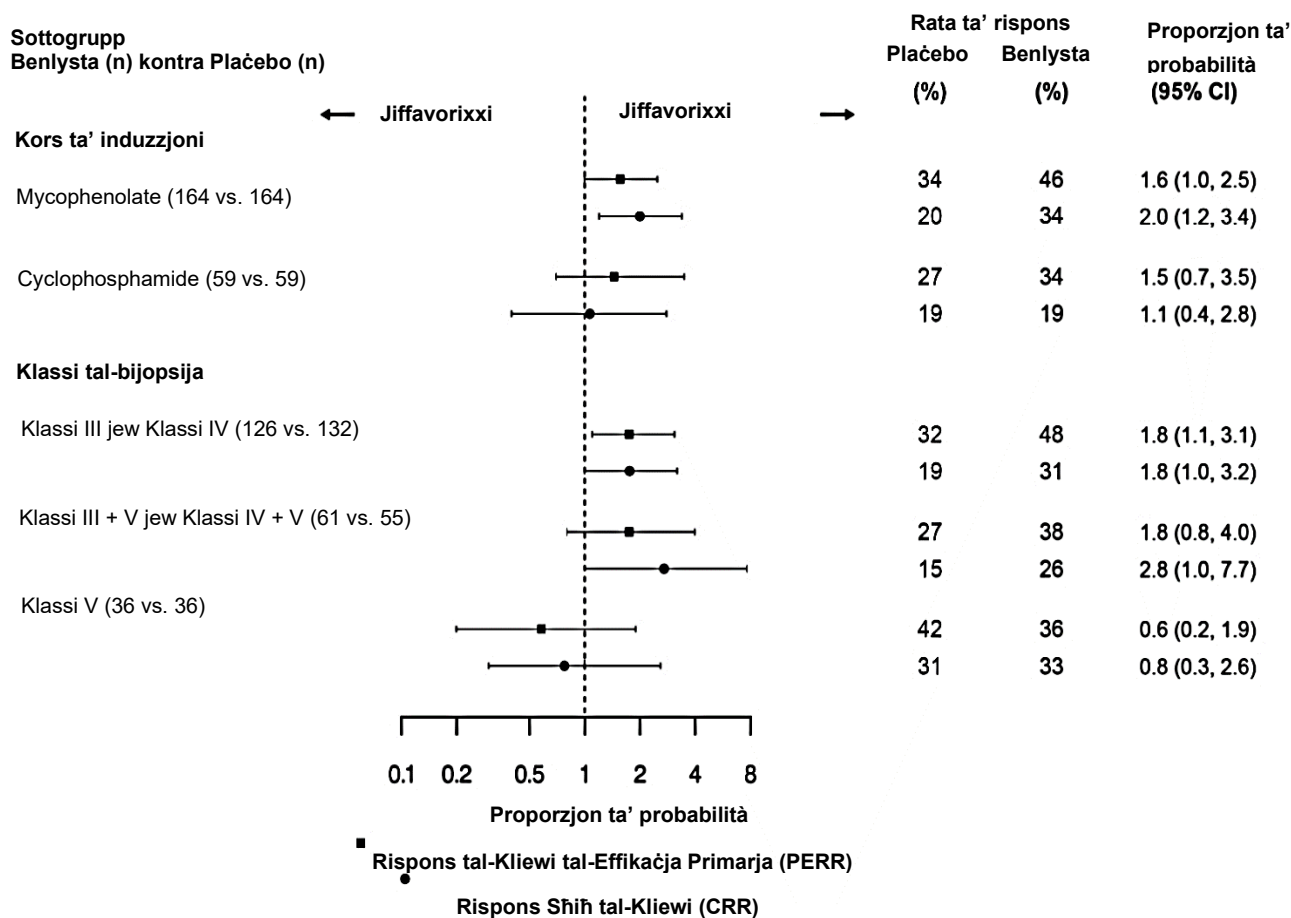
Perċentwal numerikament akbar ta' pazjenti li rċievew Benlysta kisbu PERR li beda f'Ġimgha 24 meta mqabbel mal-plaċebo, u din id-differenza fit-trattament ġiet sostnuta sa Ġimgha 104. B'bidu f'Ġimgha 12, perċentwal numerikament akbar ta' pazjenti li rċievew Benlysta kisbu CRR meta mqabbel mal-plaċebo u d-differenza numerika ġiet sostnuta sa Ġimgha 104 (Figura 2).

Figura 2. Rati ta' rispons f'adulti b'nefrite tal-lupus skont iż-żjara



F'analisi tas-sottogrupp deskrittiva, il-punti tat-tmien tal-effikaċja ewlenin (PERR u CRR) ġew eżaminati skont il-kors ta' induzzjoni (mycophenolate jew cyclophosphamide) u l-klassi tal-bijopsija (Klassi III jew IV, Klassi III + V jew Klassi IV + V, jew Klassi V) (Figura 3).

Figura 3. Proporzjon ta' probabilità ta' PERR u CRR f'Gimgha 104 fis-sottogruppi



Età u razza

Età

Ma kien hemm l-ebda differenza osservata fl-effikaċja jew fis-sigurtà f'pazjenti bl-SLE ta' ≥ 65 sena li rċievu Benlysta għol-vini jew taħt il-gilda meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali fl-istudji kkontrollati bil-placebo; madankollu, in-numru ta' pazjenti li kellhom ≥ 65 sena (62 pazjent għall-effikaċja u 219 għas-sigurtà) mhuwiex biżżejjed biex jiġi ddeterminat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar fl-età.

Pazjenti suwed

Kien hemm ftit wisq pazjenti suwed li ddaħhlu fl-istudji kkontrollati bil-placebo b'Benlysta mogħti taħt il-gilda biex wieħed jislet konklużjonijiet li jagħmlu sens dwar l-effetti tar-razza fuq ir-riżultati kliniċi.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta mogħti għol-vina ġew studjati f'pazjenti suwed. Id-data disponibbli bħalissa hija deskritta fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Benlysta 120 mg u 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

SLE

Injezzjoni taħt il-gilda

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fis-siringa mimlija għal-lest ma ġietx evalwata f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4). Għal Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fil-pinna mimlija għal-lest, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta mogħti minn taħt il-gilda lill-pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa < 18 -il sena bl-SLE attiva huma sostnuti minn mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni b'integrazzjoni tad-data minn studju farmakokinetiku fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu

jafu liema sustanza kienet qed tintuża ta' 25 pazjent pedjatriku bl-SLE attiva mogħtija Benlysta taħt il-ġilda (200908), u studju ta' pazjenti pedjatriki bl-SLE attiva mogħtija Benlysta minn ġol-vini (PLUTO) deskritti taħt (ara sezzjoni 5.2).

Infużjoni minn ġol-vini

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta ġew evalwati fi studju b'għażla arbitrarja, ta' 52 ġimgha, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża (PLUTO) f'93 pazjent pedjatriku b'dijanjosi klinika ta' SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni ACR. Il-pazjenti kellhom marda tal-SLE attiva, iddefinita bħala punteġġ SELENA-SLEDAI ≥ 6 u awtoantikorpi pożittivi meta ġew eżaminati għall-istudju kif deskritt fil-provi tal-adulti. Il-pazjenti kienu fuq skeda stabbli ta' trattament tal-SLE (kura standard) u kellhom kriterji ta' inklużjoni simili bħal fl-istudji tal-adulti. Pazjenti li kellhom nefrite qawwija attiva tal-lupus, lupus attiv u qawwi tas-CNS, immunodeficijenza primarja, deficijenza tal-IgA jew infezzjonijiet akuti jew kroniċi li kienu jeħtieġu mmaniġġjar ġew esklużi mill-istudju. L-istudju sar fl-Istati Uniti, fl-Amerika t'Isfel, fl-Ewropa u fl-Asja. L-età medjana tal-pazjenti kienet 15-il sena (tvarja minn 6 sa 17-il sena). Fil-grupp tal-età minn 5 snin sa 11-il sena ($n = 13$) il-punteġġ SELENA-SLEDAI varja minn 4 sa 13, u fil-grupp tal-età minn 12 – 17-il sena ($n = 79$) il-punteġġ SELENA-SLEDAI varja minn 4 sa 20. Il-biċċa l-kbira (94.6 %) tal-pazjenti kienu nisa. L-istudju ma kienx jiflaħ għal tqabbil statistiku u d-data kollha hija deskrittiva.

L-iskop finali primarju ta' effikaċja kien l-Indiċi tar-Risponent bl-SLE (SRI, *SLE Responder Index*) f'Ġimgha 52 kif deskritt fil-provi tal-adulti b'għoti minn ġol-vini. Kien hemm proporzjon akbar ta' pazjenti pedjatriki li kisbu rispons SRI f'pazjenti li rċew Benlysta mqabbel mal-placebo. Ir-rispons għall-komponenti individwali tal-iskop finali kien konsistenti ma' dak tal-SRI (Tabella 4).

Tabella 4. Rata tar-rispons pedjatriku f'Ġimgha 52

Rispons¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Indiċi tar-Risponent b'SLE (%)	43.6 (17/39)	52.8 (28/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.49 (0.64, 3.46)
Komponenti tal-Indiċi tar-Risponent bl-SLE		
Perċentwal ta' pazjenti bi tnaqqis f'SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43.6 (17/39)	54.7 (29/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.62 (0.69, 3.78)
Perċentwal ta' pazjenti bl-ebda aggravar skont l-indiċi BILAG (%)	61.5 (24/39)	73.6 (39/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.96 (0.77, 4.97)
Perċentwal ta' pazjenti bl-ebda aggravar skont PGA (%)	66.7 (26/39)	75.5 (40/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. placebo		1.70 (0.66, 4.39)

² L-analiżi eskluet kwalunkwe individwu li ma kellux stima għal kwalunkwe wieħed mill-komponenti fil-linja bażi (1 għal placebo).

Fost il-pazjenti li esperjenzaw taħrix sever (*flare*), il-jum medjan tal-istudju tal-ewwel taħrix sever kien Jum 150 fil-grupp ta' Benlysta u Jum 113 fil-grupp tal-placebo. Għe osservat taħrix sever fi 17.0 % tal-grupp ta' Benlysta meta mqabbel ma' 35.0 % tal-grupp tal-placebo matul it-52 ġimgha ta' osservazzjoni (differenza fit-trattament osservata = 18.0 %; proporzjon ta' periklu = 0.36, 95 % CI: 0.15, 0.86). Dan kien konsistenti mas-sejbiet mill-provi kliniċi intravenużi fl-adulti fejn il-medicina ngħatat fil-vini.

Permezz tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons SLE Ġovanili tal-Organizzazzjoni tal-Provi Internazzjonali tar-Rewmatologija Pedjatrika/Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (PRINTO/ACR, *Paediatric*

Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology), proporzjon oghla ta' pazjenti pedjatriċi li rċivew Benlysta wera titjib fil-pazjenti meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 5).

Tabella 5. Rata ta' rispons PRINTO/ACR f'Ġimgha 52

	Proporzjon ta' pazjenti b'tal-inqas titjb ta' 50 % fi kwalunkwe 2 minn 5 komponenti ¹ u mhux aktar minn wiehed milli jifdal jaggrava b'aktar minn 30 %		Proporzjon ta' pazjenti b'tal-inqas titjb ta' 30 % fi 3 minn 5 komponenti ¹ u mhux aktar minn wiehed milli jifdal jaggrava b'aktar minn 30 %	
	Plaċebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Plaċebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Rispons, n (%)	14/40 (35.0)	32/53 (60.4)	11/40 (27.5)	28/53 (52.8)
Differenza osservata vs. Plaċebo		25.38		25.33
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. Plaċebo		2.74 (1.15, 6.54)		2.92 (1.19, 7.17)

¹ Il-ħames komponenti PRINTO/ACR kienu percentwal ta' bidla f'Ġimgha 52 fi: Valutazzjoni Globali tal-Ġenitur (GA tal-Ġenitur), PGA, puntegg SELENA SLEDAI, proteinurja f'24 siegħa, u, puntegg tad-dominju tal-funzjonament fiżiku tal-Inventarju tal-Kwalità tal-Ħajja Pedjatrika – Puntegg Ewlieni Ġenerali (PedsQL GC, *Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale*).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi taħt il-ġilda ta' hawn taħt huma bbażati fuq l-istimi tal-parametri tal-popolazzjoni għal 661 pazjent, kompromessi minn 554 pazjent b'SLE u 107 individwu b'saħħithom, li rċivew Benlysta taħt il-ġilda.

Assorbiment

Benlysta fis-siringa mimlija għal-lest jingħata permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda.

Wara għoti taħt il-ġilda, il-bijodisponibbiltà ta' belimumab kienet madwar 74 %. L-esponiment fi stat fiss intlaħaq wara madwar 11-il ġimgha ta' għoti taħt il-ġilda. L-ogħla konċentrazzjoni fis-serum (C_{max}) ta' belimumab fi stat fiss kienet ta' 108 µg/mL.

Distribuzzjoni

Belimumab tqassam fit-tessuti b'volum fi stat fiss (V_{ss}, steady-state volume) ta' distribuzzjoni ta' madwar 5 litri.

Bijotrasformazzjoni

Belimumab huwa proteina li r-rotta metabolika mistennija tiegħu hija d-degradazzjoni f'peptides żgħar u aċidi amminiċi individwali permezz ta' enzimi proteolitici li huma mifruxa ħafna. Ma sarux studji klassiċi ta' bijotrasformazzjoni.

Eliminazzjoni

Wara għoti taħt il-ġilda, belimumab kellu half-life ta' 18.3 jiem. It-tneħħija sistemika kienet ta' 204 mL/jum.

Studju tan-nefrite tal-lupus

Saret analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'224 pazjent adult b'nefrite tal-lupus li rċievu Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini (Jiem 0, 14, 28 u mbagħad kull 28 jum sa 104 ġimghat). F'pazjenti b'nefrite tal-lupus, minhabba attività tal-marda tal-kliewi, it-tneħħija ta' belimumab kienet inizjalment oghla minn dik osservata fl-istudji tal-SLE; madankollu, wara 24 ġimgha ta' trattament u matul il-bqija tal-istudju, it-tneħħija u l-esponiment ta' belimumab kienu simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti adulti bl-SLE li rċievu belimumab 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini.

Abbażi tal-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-konċentrazzjonijiet medji fi stat fiss tal-ġhoti taħt il-ġilda ta' belimumab 200 mg darba fil-ġimgha f'adulti b'nefrite tal-lupus huma mbassra li huma simili għal dawk osservati f'adulti b'nefrite tal-lupus li jirċievu belimumab 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimghat.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika: Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fis-siringa mimlija għal-lest ma ġietx evalwata f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4). Għal Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fil-pinna mimlija għal-lest, il-parametri farmakokinetiċi ta' belimumab mogħti taħt il-ġilda huma bbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 25 pazjent minn studju farmakokinetiku ta' Fażi II f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE li kienu qed jirċievu belimumab taħt il-ġilda u l-istudju ta' Fażi II f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE li kienu qed jirċievu belimumab minn ġol-vini. Wara għoti taħt il-ġilda ta' 200 mg ta' belimumab f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 5 snin sa anqas minn 18-il sena, [darba fil-ġimgha (pazjenti li jiżnu ≥ 50 kg), kull 10 ijiem (pazjenti li jiżnu 30 sa < 50 kg) jew kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu 15 sa < 30 kg)], il-konċentrazzjoni medja ta' belimumab fl-istat fiss ġiet stmata li hija simili għal dik ta' individwi adulti bl-SLE wara għoti taħt il-ġilda ta' 200 mg belimumab fil-ġimgha, u simili għal dik ta' individwi pedjatriċi bl-SLE wara għoti minn ġol-vini ta' belimumab 10 mg/kg piż ta-ġisem fil-Jiem 0, 14 u 28, u f'intervalli ta' 4 ġimghat wara dan. Medja ġeometrika simulata fl-istat fiss tas- C_{max} , C_{avg} , C_{min} , u l-AUC (ikkalkulata fuq l-intervall tad-doża) huma stmati li jkunu 124 $\mu\text{g/mL}$, 119 $\mu\text{g/mL}$, 111 $\mu\text{g/mL}$ u 834 jum $\cdot\mu\text{g/mL}$ għall-pazjenti pedjatriċi li jiżnu ≥ 50 kg li qed jirċievu belimumab darba fil-ġimgha, 114 $\mu\text{g/mL}$, 105 $\mu\text{g/mL}$, 91 $\mu\text{g/mL}$ u 1051 jum $\cdot\mu\text{g/mL}$ għall-pazjenti pedjatriċi li jiżnu 30 sa < 50 kg li qed jirċievu belimumab kull 10 ijiem, u 119 $\mu\text{g/mL}$, 103 $\mu\text{g/mL}$, 79 $\mu\text{g/mL}$ u 1438 jum $\cdot\mu\text{g/mL}$ għall-pazjenti pedjatriċi li jiżnu 15 sa < 30 kg li qed jirċievu belimumab kull ġimagħtejn.

Anzjani: Benlysta ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti anzjani. L-età ma affetwatx l-esponiment għal belimumab fl-analiżi ta' farmakokinetika tal-popolazzjoni taħt il-ġilda. Madankollu, meta wiehed iqis in-numru żgħir ta' individwi ≥ 65 , l-effett tal-età ma jistax jiġi eskluż b'mod konklużiv.

Indeboliment tal-kliewi: Ma saru l-ebda studji speċifiċi li jeżaminaw l-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' belimumab. Waqt l-iżvilupp kliniku Benlysta ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti b'SLE b'indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija tal-kreatinina [CrCl] ≥ 60 u < 90 mL/min), moderat (CrCl ≥ 30 u < 60 mL/min), jew qawwi (CrCl ≥ 15 u < 30 mL/min): 121 pazjent b'indeboliment tal-kliewi ħafif u 30 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat ingħataw Benlysta taħt il-ġilda; 770 pazjent b'indeboliment tal-kliewi ħafif, 261 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat u 14-il pazjent b'indeboliment tal-kliewi qawwi ngħataw Benlysta ġol-vini.

Ma ġie osservat l-ebda tnaqqis klinikament sinifikanti fit-tneħħija sistemika tal-indeboliment tal-kliewi. Għalhekk, ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied: Ma saru l-ebda studji speċifiċi biex jeżaminaw l-effetti ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetiċi ta' belimumab. Molekuli IgG1 bħal belimumab huma kkatabolizzati minn enzimi proteolitici li huma mifruxa ħafna, li mhumiex ristretti għat-tessut tal-fwied u tibdiliet fil-funzjoni tal-fwied x'aktarx ma jkollhomx effett fuq it-tneħħija ta' belimumab.

Piż tal-ġisem/Indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI)

L-effetti tal-piż tal-ġisem u tal-BMI fuq l-esponiment ta' belimumab wara għoti taħt il-ġilda fl-adulti ma ġewx ikkunsidrati bħala klinikament sinifikanti. Ma kien hemm l-ebda impatt sinifikanti fuq l-effikaċja u s-sigurtà abbażi tal-piż. Għalhekk, ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża tal-adulti.

L-effetti tal-piż tal-ġisem fuq l-esponiment ta' belimumab wara għoti taħt il-ġilda fil-pazjenti pedjatriċi ġie determinat bl-użu tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem aktar baxx ikollhom tneħħija u volum ta' distribuzzjoni ta' belimumab inqas li jwassal għal żieda fl-esponiment. Biex wiehed jaċċerta li l-esponimenti għal belimumab jibqgħu f'limiti aċċettabbli u jkunu konsistenti fil-firxa tal-piżijiet pedjatriċi kollha, il-pazjenti b'piż tal-ġisem baxx jingħataw doži ta' belimumab b'mod anqas frekwenti (ara sezzjoni 4.2).

Tranżizzjoni minn għoti ġol-vini għal għoti taħt il-ġilda

SLE

Il-pazjenti b'SLE li jaqilbu minn 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimgħat għal reġimen ta' 200 mg minn taħt il-ġilda li jużaw intervall ta' qlib ta' 1 għal 4 ġimgħat kelhom konċentrazzjonijiet ta' belimumab fis-serum ta' qabel id-doża fl-ewwel doża taħt il-ġilda tagħhom li kienu viċin tal-konċentrazzjoni minima fi stat fiss taħt il-ġilda eventwali tagħhom (ara sezzjoni 4.2). Abbażi ta' simulazzjonijiet b'parametri farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, il-konċentrazzjonijiet medji ta' belimumab fi stat fiss għal 200 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa (f'pazjenti adulti, u f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 5 snin sa anqas minn 18-il sena u ≥ 40 kg) jew kull ġimagħtejn (f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' 5 snin sa anqas minn 18-il sena u 15 sa < 40 kg) kienu simili għal 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimgħat.

Nefrite tal-lupus

Ġimgħa sa ġimagħtejn wara li jtemmu l-ewwel 2 doži ġol-vini, il-pazjenti b'nefrite tal-lupus li jaqilbu minn 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini għal 200 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa, huma mbassra li jkollhom konċentrazzjonijiet medji ta' belimumab fis-seru simili għal dawk ta' pazjenti li jingħataw doża ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimgħat abbażi ta' simulazzjonijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Għoti minn ġol-vini u taħt il-ġilda lix-xadini wassal għat-tnaqqis mistenni fl-għadd tan-numru ta' ċelluli B periferali u tat-tessut tal-limfa mingħajr l-ebda sejbiet tossikoloġiċi assoċjati magħhom.

Studji ta' riproduzzjoni saru f'xadini cynomolgus tqal li ngħataw 150 mg/kg piż tal-ġisem ta' belimumab permezz ta' infużjoni fil-vina (madwar 9 darbiet aktar mill-ogħla esponiment kliniku antiċipat fil-bnedmin) kull ġimagħtejn sa 21 ġimgħa, u trattament b'belimumab ma kienx assoċjat ma' effetti ta' ħsara diretti jew indiretti f'dak li għandu x'jaqsam ma' tossiċità fl-omm, tossiċità fl-iżvilupp, jew teratoġeniċità.

Sejbiet marbuta mat-trattament kienu limitati għal tnaqqis reversibbli mistenni taċ-ċelluli B kemm fix-xadini nisa kif ukoll fil-frieħ u tnaqqis reversibbli fl-IgM f'xadini frieħ. In-numru ta' ċelluli B irkupraw wara t-twaqqif ta' trattament b'belimumab wara madwar sena minn wara li x-xadini adulti welldu u mal-ewwel 3 xhur f'xadini frieħ; livelli ta' IgM f'xadini frieħ esposti għal belimumab *in utero* rkupraw mal-età ta' 6 xhur.

Effetti fuq il-fertilità fix-xadini rġiel u nisa kienu stmati fi studji tossikoloġiċi minn doži ripetuti ta' 6 xhur b'doži ta' belimumab sa u inkluż 50 mg/kg piż tal-ġisem. Ma kienu nnutati l-ebda tibdiliet assoċjati mat-trattament fl-organi riproduttivi tal-irġiel u n-nisa tal-annimali maturi sesswalment. Stima informali taċ-ċiklu tal-menstruazzjoni fin-nisa ma wera l-ebda tibdiliet marbuta ma' belimumab.

Minhabba li belimumab huwa antikorp monoklonali ma saru l-ebda studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni. Ma saru l-ebda studji dwar ir-riskju ta' kanċer jew il-fertilità (fl-irġiel jew in-nisa).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Arginine hydrochloride
Histidine
Histidine monohydrochloride
Polysorbate 80 (E 433)
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibbiltajiet

Xejn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Siringa waħda mimlija għal-lest ta' Benlysta tista' tinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25 °C għal perjodu sa 12-il siegħa. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tiġi protetta mid-dawl, u għandha tintrema jekk ma tintużax fil-perjodu ta' 12-il siegħa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni ta' 1 mL f'siringa tal-ħġieġ tat-tip 1 b'labra mwahħla (azzar inossidabbli) u b'kappa tas-siringa.

Jigi f'pakkett ta' siringa 1 mimlija għal-lest u f'pakkett ta' 4 siringi mimlijin għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Istruzzjonijiet komprensivi għal għoti taħt il-ġilda ta' Benlysta f'siringa mimlija għal-lest huma pprovduti fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif (ara Istruzzjonijiet pass b'pass).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/006 siringa 1 mimlija għal-lest
EU/1/11/700/007 4 siringi mimlijin għal-lest

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Lulju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kunjett fih 120 mg ta' belimumab. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 80 mg ta' belimumab f'kull mL.

Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kunjett fih, 400 mg ta' belimumab. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 80 mg ta' belimumab f'kull mL.

Belimumab huwa antikorp monoklonali IgG1 λ uman, magħmul f'linja ta' ċelluli mammiferi (NS0) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kunjett fih 0.6 mg polysorbate 80.

Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kull kunjett fih 2.0 mg polysorbate 80.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Trab minn abjad sa offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Benlysta huwa indikat bħala terapija miżjuda ma' oħrajn f'pazjenti li għandhom 5 snin u akbar b'lupus erythematosus sistemiku (SLE) attiv u pożittiv għal awtoantikorpi bi grad għoli ta' attività tal-marda (eż., pożittiv għal anti-dsDNA u b'kompliment baxx) minkejja terapija standard (ara sezzjoni 5.1).

Benlysta huwa indikat flimkien ma' terapiji standard immunosoppressivi għat-trattament ta' pazjenti adulti b'nefrite tal-lupus attiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożologija u metodu ta' kif ghandu jinghata

It-trattament b'Benlysta għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' SLE. Infużjonijiet ta' Benlysta jridu jinghataw minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa kkwalfikat u mħarreg biex jagħti terapija b'infużjoni.

L-ghoti ta' Benlysta jista' jwassal għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet għall-infużjoni severi jew ta' periklu għal haġja. Kien hemm rapporti ta' pazjenti li żviluppaw sintomi ta' sensitività eċċessiva akuta diversi sigħat wara l-ghoti tal-infużjoni. Kienet osservata wkoll rikorrenza ta' reazzjonijiet klinikament sinifikanti wara trattament xieraq tal-bidu tas-sintomi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Għalhekk, Benlysta jrid jinghata f'ambjent fejn hemm riżorsi disponibbli immedjatament biex jimmaniġġaw reazzjonijiet bħal dawn. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jibqgħu taħt superviżjoni klinika għal perjodu ta' hin twil (għal diversi sigħat), wara tal-inqas l-ewwel żewġ infużjonijiet, b'konsiderazzjoni tal-possibbiltà ta' reazzjoni b'bidu ttardjat.

Pazjenti ttrattati b'Benlysta jridu jiġu mġarrfa dwar ir-riskju potenzjali ta' sensitività eċċessiva severa jew ta' periklu għall-haġja u l-possibbiltà li s-sintomi jibdwu jew jerġgħu isehħu tard. Il-fuljett ta' tagħrif irid jiġi pprovdut lill-pazjent kull darba li jinghata Benlysta (ara sezzjoni 4.4).

Požologija

Premedikazzjoni inkluz dik b'antiistamin, flimkien ma' mediċina kontra d-deni jew mingħajrha, tista' tinghata qabel l-infużjoni ta' Benlysta (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'SLE jew nefrite tal-lupus attiva, l-iskeda rrakkomandata tal-ghoti ta' doži ta' Benlysta hija ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem fil-Jiem 0, 14 u 28, u kull 4 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Il-kundizzjoni tal-pazjent għandha tiġi evalwata kontinwament.

F'pazjenti b'SLE, irid jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament b'Benlysta jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fil-kontroll tal-marda wara 6 xhur ta' trattament.

F'pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva, Benlysta jrid jintuża flimkien ma' kortikosteorjdi u mycophenolate jew cyclophosphamide għall-induzzjoni, jew mycophenolate jew azathioprine għall-manteniment.

Tranzizzjoni minn għoti ġol-vini għal taħt il-ġilda

SLE

Jekk pazjent bl-SLE jkun qed jibdel minn għoti ġol-vini ta' Benlysta għal għoti taħt il-ġilda, l-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda trid tinghata 1 sa 4 ġimgħat wara l-aħħar doża ġol-vini (ara sezzjoni 5.2).

Nefrite tal-lupus

Jekk pazjent b'nefrite tal-lupus ikun qed jaqleb minn għoti ta' Benlysta ġol-vini għal għoti taħt il-ġilda, huwa rrakkomandat li l-ewwel doża ta' 200 mg injezzjoni taħt il-ġilda tinghata ġimgħa sa ġimagħtejn wara l-aħħar doża ġol-vini. Din it-tranzizzjoni tista' ssir fi kwalunkwe żmien wara li l-pazjent itemm l-ewwel 2 doži ġol-vini (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Data dwar pazjenti ta' ≥ 65 sena hija limitata (ara sezzjoni 5.1). Benlysta għandu jintuża b'kawtela fl-anzjani. Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Belimumab ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti li għandhom SLE u indeboliment tal-kliwi.

Fuq bażi tal-informazzjoni disponibbli, mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew qawwi tal-kliwi. Madankollu hija rrakkomadata l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi minhabba nuqqas ta' *data* (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji speċifiċi b'Benlysta f'pazjenti li kellhom indeboliment tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied x'aktarx ma jkollhomx bżonn aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

SLE

Il-kors tad-doża ta' Benlysta rakkomandat għal tfal li għandhom 5 snin u akbar huwa 10 mg/kg piż tal-ġisem f'Jiem 0, 14 u 28 u f'intervalli ta' 4 ġimgħat wara dan.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta mogħti minn ġol-vini fit-tfal taħt il-5 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Nefrite tal-lupus

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta mogħti minn ġol-vini fit-tfal u fl-adolessenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Benlysta jingħata fil-vina permezz ta' infużjoni, u għandu jiġi rrikostitwit u ddilwit qabel ma jingħata. Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni, u l-ħażna tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

L-infużjoni ta' Benlysta trid tingħata fuq perijodu ta' siegħa.

Benlysta ma jridx jingħata bħala injezzjoni f'daqqa ġol-vina.

Ir-rata tal-infużjoni tista' ssir aktar bil-mod jew titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni għall-infużjoni. L-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih jekk il-pazjent jkollu reazzjoni avversa li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Benlysta ma ġiex studjat fil-gruppi ta' pazjenti tal-adulti u pedjatriċi li ġejjin, u mhux rrakkomandat meta jkun hemm:

- lupus attiv u qawwi fis-sistema nervuża ċentrali (ara sezzjoni 5.1)
- HIV
- epatite B jew Ċ fil-passat jew kurrenti

- ipogammaglobulinimja (IgG < 400 mg/dL) jew defiċjenza ta' IgA (IgA < 10 mg/dL)
- storja ta' trapjant ta' organu prinċipali jew trapjant ematopojetiku tal-istem/taċ-ċellula/tal-mudullun jew trapjant tal-kliewi.

L-użu flimkien ma' terapija mmirata lejn iċ-ċelluli B

Data disponibbli ma ssostnix l-ġhoti flimkien ta' rituximab ma' Benlysta f'pazjenti b'SLE (ara sezzjoni 5.1). Jinhtieg li tintuża l-kawtela jekk Benlysta jinghata flimkien ma' terapija oħra mmirata lejn iċ-ċelluli B.

Reazzjonijiet għall-infużjoni u sensitività eċċessiva

L-ġhoti ta' Benlysta jista' jwassal għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet għall-infużjoni li jistgħu jkunu severi, u fatali. F'każ ta' reazzjoni qawwija, l-ġhoti ta' Benlysta għandu jitwaqqaf u għandha tinghata terapija medika xierqa (ara sezzjoni 4.2). Ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva huwa l-akbar mal-ewwel żewġ infużjonijiet; madankollu r-riskju jrid jiġi kkunsidrat għal kull infużjoni li tinghata. Pazjenti bi storja ta' allergiji jew ta' sensitività eċċessiva sinifikanti għal ħafna mediċini jistgħu jkunu f'riskju akbar.

Premedikazzjoni inkluż dik b'antiistamin, flimkien ma' mediċina kontra d-deni jew mingħajrha, tista' tinghata qabel l-infużjoni ta' Benlysta. M'hemmx tagħrif biżżejjed biex jiġi determinat jekk medikazzjoni minn qabel tistax tnaqqas il-frekwenza jew is-severità ta' reazzjonijiet għall-infużjoni.

Fi studji kliniċi, reazzjonijiet serji għall-infużjoni u ta' sensitività eċċessiva affettwaw madwar 0.9 % tal-pazjenti adulti, u kien u jinkludu, reazzjoni anafilattika, bradikardija, pressjoni baxxa, angioedima, u qtugħ ta' nifs. Reazzjonijiet għall-infużjoni seħħew b'mod b'mod aktar frekwenti waqt l-ewwel żewġ infużjonijiet u kien hemm tendenza li jonqsu ma infużjonijiet sussegwenti (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti ta' pazjenti li żviluppaw sintomi ta' sensitività eċċessiva akuta diversi sigħat wara l-ġhoti tal-infużjoni. Kienet osservata wkoll rikorrenza ta' reazzjonijiet klinikament sinifikanti wara trattament xieraq tal-bidu tas-sintomi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Għalhekk, Benlysta jrid jinghata f'ambjent fejn riżorsi għall-immaniġġar ta' reazzjonijiet bħal dawn ikunu disponibbli b'mod immedjat. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti għandhom jibqgħu taħt superviżjoni klinika għal perjodu ta' ħin twil (għal diversi sigħat), wara tal-inqas l-ewwel żewġ infużjonijiet, b'konsiderazzjoni tal-possibbiltà ta' reazzjoni b'bidu ttardjat. Il-pazjenti jridu jiġu avżati li reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva huma possibbli fil-jum tal-infużjoni, jew fil-jum ta' wara l-infużjoni, u għandhom jiġu mgħarrfa dwar sinjali u sintomi potenzjali u l-possibbiltà ta' rikorrenza. Il-pazjenti jridu jinghataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk ikollhom esperjenza ta' xi sintomi minn dawn. Il-fuljett ta' tagħrif irid jiġi pprovdut lill-pazjent kull darba li jinghata Benlysta (ara sezzjoni 4.2).

Gew osservati wkoll reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva tat-tip li jiehdu ż-żmien biex joħorgu, mhux akuti u li inkludew sintomi bħal raxx, nawsja, ghejja, mijalgja, ugiġħ ta' ras, u edima fil-wieċ.

Infezzjonijiet

Il-mod ta' kif jaħdem belimumab jista' jżid ir-riskju għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi. Fi studji kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet simili fost il-gruppi ta' Benlysta u tal-plaċebo; madankollu, infezzjonijiet fatali (eż. pulmonite u sepsi) seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li rċievu Benlysta meta mqabbla ma' dawg li rċievu plaċebo (ara sezzjoni 4.8). Għandu jiġi kkunsidrat it-tilqim pnemkokkali qabel il-bidu ta' trattament b'Benlysta. Benlysta ma jridx jinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet serji attivi (li jinkludu infezzjonijiet kroniċi serji). Jinhtieg li t-tobba jaġixxu b'kawtela u għandhom jivvalutaw bir-reqqa jekk il-benefiċċji humiex mistennija li jisbqu r-riskju meta jikkunsidraw l-użu ta' Benlysta f'pazjenti bi storja ta' infezzjoni rikorrenti. Jinhtieg li t-tobba javżaw lill-pazjenti biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni. Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni waqt li jkunu qed jiehdu trattament b'Benlysta jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tinghata konsiderazzjoni b'reqqa għall-interruzzjoni ta' terapija immunosoppressanti inkluż Benlysta sakemm l-infezzjoni tiġi riżolta. Ir-riskju li wieħed juża Benlysta f'pazjenti b'tuberkulożi attiva jew mingħajr sintomi mhuwiex magħruf.

Depressjoni u suwiċidalità

Fi studji kliniċi kkontrollati ġol-vini u taħt il-ġilda, ġew irrappurtati disturbi psikjatriċi (depressjoni, ideat u mġiba ta' suwiċidju inkluż suwiċidji) b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li rċievu Benlysta (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom jivvalutaw ir-riskju ta' depressjoni u suwiċidju billi jqisu l-istorja medika u l-istatus psikjatriku attwali tal-pazjent qabel it-trattament b'Benlysta u għandhom ikomplu jimmonitorjaw il-pazjenti waqt it-trattament. It-tobba jridu javżaw lill-pazjenti (u lill-persuni li jiehdu hsiebhom fejn xieraq) biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom dwar sintomi psikjatriċi godda jew li jiggravaw. F'pazjenti li jesperjenzaw sintomi bħal dawn, irid jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament.

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS - *Stevens-Johnson syndrome*) u n-nekroliżi epidermali tossika (TEN- *toxic epidermal necrolysis*), li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' trattament b'Benlysta. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' SJS u TEN u mmonitorjati mill-viċin għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li huma suġġestivi ta' dawn ir-reazzjonijiet, Benlysta għandu jiġi rtirat minnufih u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv. Jekk il-pazjent żviluppa SJS jew TEN bl-użu ta' Benlysta, it-trattament b'Benlysta m'għandux jerga' jinbeda f'dan il-pazjent f'kwalunkwe hin.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) ġiet irrappurtata b'trattament b'Benlysta għal SLE. It-tobba jridu ikunu attenti b'mod partikolari għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjenti jistgħu ma jinnutawx (eż., sintomi jew sinjali konoxxittivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi godda jew li qed imorru għall-aġġar, u jekk dawn is-sintomi/sinjali jseħħu, wieħed għandu jikkunsidra li jirreferi l-pazjent għand newroloġista u jridu jiġu kkunsidrati miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML skont kif klinikament indikat. Jekk tiġi ssuspettata PML, it-terapija immunosoppressiva, inkluż Benlysta, trid tiġi sospiża sakemm PML tiġi eskluża. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-terapija immunosoppressiva, inkluż Benlysta, trid titwaqqaf.

Tilqim

Tilqim ħaj m'għandux jingħata sa 30 jum qabel jew flimkien ma' Benlysta, minħabba li s-sigurtà klinika ma ġietx stabbilita. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjonijiet minn persuni li qed jirċievu tilqim ħaj lil pazjenti li qed jirċievu Benlysta.

Minħabba l-mod ta' kif jaħdem, belimumab jista' jfjixkel ir-rispons għat-tilqim. Madankollu, fi studju żgħir li evalwa r-rispons għall-vaċċin pnevmokokkali 23-valenti, risponsi immuni globali għas-serotipi differenti kienu simili f'pazjenti SLE li jirċievu Benlysta meta mqabbla ma' daww li jirċievu trattament immunosoppressiva standard fil-hin tal-vaċċinazzjoni. M'hemmx biżżejjed taġġrif biex tiġbed konklużjonijiet dwar rispons għal tilqim ieħor.

Data limitata tissuggerixxi li Benlysta ma jaffettwax b'mod sinifikanti il-hila li wieħed iżomm ir-rispons immuni protettiv għal tilqim li ttiehed qabel l-ġħoti ta' Benlysta. F'sottostudju, grupp żgħir ta' pazjenti li qabel kienu rċievu tilqim tat-tetnu, tal-pneumococcus jew tal-influenza instabu li żammew titres protettivi wara trattament b'Benlysta.

Mard malinn u disturbi limfoproliferattivi

Prodotti mediċinali immunomodulatorji, inkluż Benlysta, jistgħu jżidu r-riskju ta' mard malinn. Hija rrakkomandata l-kawtela meta wieħed jikkunsidra terapija b'Benlysta f'pazjenti bi storja ta' mard malinn jew meta jiġi kkunsidrat li jitkompla t-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw mard malinn. Pazjenti b'neoplażmu malinn f'dawn l-aħħar 5 snin għandhom ma ġewx studjati, bl-eċċezzjoni ta' daww b'kanċer taċ-ċelluli basal jew squamous tal-ġilda, jew kanċer taċ-ċerviċi tal-utru, li tneħħa kompletament jew ġie ttrattat b'mod xieraq.

Kontenut ta' polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80 (ara sezzjoni 2), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment huwa 'mingħajr sodium'. Madankollu, minhabba li Benlysta trab għal konċentrat jiġi ddilwit f'soluzzjoni għall-infuzjoni li fiha s-sodium, dan għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni f'pazjenti li qegħdin fuq dieta b'tehid ikkontrollat ta' sodium (ara sezzjoni 6.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni in vivo. Il-formazzjoni ta' xi enzimi CYP450 hija mraġżna b'livelli miżjuda ta' ċerti ċitokini matul infjammazzjoni kronika. Mhuwiex magħruf jekk belimumab jistax ikun modulatur indirett ta' ċitokini bħal dawn. Riskju għal tnaqqis indirett ta' attività ta' CYP minn belimumab ma jistax jiġi eskluż. Mal-bidu jew mat-twaqqif ta' belimumab, irid jiġi kkunsidrat monitoraġġ terapewtiku għal pazjenti li jkunu qegħdin jiġu ttrattati b'substrati CYP b'indici terapewtiċi dejjaq, fejn id-doża tiġi aġġustata individwalment (eż. warfarin).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt trattament b'Benlysta u għal mill-anqas 4 xhur wara li jingħata l-aħħar trattament.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' Benlysta f'nisa tqal. Barra mill-effett farmakoloġiku mistenni i.e tnaqqis fiċ-ċelluli B, studji tal-annimali fix-xadini ma jindikawx effett dirett jew indirett ta' ħsara marbuta ma' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Benlysta m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Benlysta jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jekk jiġix assorbit b'mod sistemiku wara li jittiehed. Madankollu, belimumab instab f'ammonti li setghu jitkejl fil-ħalib ta' xadini nisa li ngħataw 150 mg/kg piż tal-ġisem kull ġimagħtejn.

Minhabba li antikorpi (IgG) tal-omm jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider, huwa rrakkomandat li tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Benlysta, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' belimumab fuq il-fertilità umana. Effetti fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa għadhom ma ġewx evalwati b'mod formali fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma huma mbassra l-ebda effetti ta' ħsara fuq attivitajiet bħal dawn mill-farmakoloġija ta' belimumab. Huwa rrakkomandat li wiehed iżomm quddiem għajnejh l-istat kliniku tal-individwu u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Benlysta meta jqis il-hila tal-pazjent li jagħmel affarijiet li jehtiegu ġudizzju, u hiliet motorji u konokkittivi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommariju tal-profil ta' sigurtà fl-adulti

Is-sigurtà ta' belimumab f'pazjenti b'SLE giet evalwata fi tliet studji ta' qabel ir-registrazzjoni kkontrollati bi placebo ġol-vini u studju reġjonali wieħed sussegwenti kkontrollat bi placebo ġol-vini, studju wieħed kkontrollat bi placebo taħt il-ġilda, u żewġ studji ta' wara t-tqeghid fis-suq ikkontrollati bi placebo ġol-vini; is-sigurtà f'pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva giet evalwata fi studju wieħed ikkontrollat bi placebo ġol-vini.

Id-*data* pprezentata fit-tabella ta' hawn taħt tirrifletti l-esponiment f'674 pazjent b'SLE mit-tliet studji kliniċi ta' qabel ir-registrazzjoni u 470 pazjent fl-istudju sussegwenti kkontrollat bi placebo mogħtija Benlysta ġol-vini (10 mg/kg piż tal-ġisem fuq perjodu ta' siegħa f'Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum sa 52 ġimgħa), u 556 pazjent b'SLE esposti għal Benlysta taħt il-ġilda (200 mg darba fil-ġimgħa sa 52 ġimgħa). Id-*data* ta' sigurtà pprezentata tinkludi *data* aktar mit-52 Ġimgħa f'xi whud mill-pazjenti b'SLE. Id-*data* tirrifletti esponiment addizzjonali f'224 pazjent b'nefrite tal-lupus attiva li rċievew Benlysta ġol-vini (10 mg/kg piż tal-ġisem sa 104 ġimgħat). *Data* minn rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq hija inkluża wkoll.

Il-bieċa l-kbira tal-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll wieħed jew aktar minn dawn it-trattamenti konkomitanti għal SLE li ġejjin: kortikosteroidi, prodotti mediċinali immunomodulatorji, mediċini kontra l-malarja, prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux steroidi.

Reazzjonijiet avversi kienu rrapportati f'84 % tal-pazjenti ttrattati b'Benlysta u f'87 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo. L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod frekwenti (≥ 5 % tal-pazjenti b'SLE ttrattati b'Benlysta flimkien ma' kura standard u b'rata ta' ≥ 1 % oġġla mill-placebo) kienet nasofaringite. Il-proporzjon ta' pazjenti li ma komplewx it-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 7 % għal pazjenti ttrattati b'Benlysta u 8 % għal pazjenti ttrattati bi placebo.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti (>5 % tal-pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva ttrattati b'Benlysta flimkien ma' kura standard) kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq, infezzjoni fl-apparat tal-awrina u herpes zoster. Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 12.9 % għall-pazjenti ttrattati b'Benlysta u 12.9 % għall-pazjenti ttrattati bil-placebo.

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda: Is-sindromu Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN) ġew irrapportati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'Benlysta (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza li nużaw huma:

Komuni ħafna	$\geq 1/10$
Komuni	$\geq 1/100$ sa $< 1/10$
Mhux komuni	$\geq 1/1000$ sa $< 1/100$
Rari	$> 1/10\ 000$ sa $< 1/1000$
Mhux magħruf	ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma preżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel. Il-frekwenza mogħtija hija l-oġġla li dehret b'kull waħda mill-formulazzjonijiet.

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet ¹	Komuni hafna	Infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, eż. bronkite, infezzjoni tal-apparat tal-awrina
	Komuni	Gastroenterite ikkawżata minn virus, faringite, nasofaringite, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju tan-naħa ta' fuq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Lewkopenija
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ²
	Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika
	Rari	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva tat-tip li jiehdu ż-żmien biex joħorġu, mhux akuti
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Depressjoni
	Mhux komuni	Imġiba suwiċidali, ideat ta' suwiċidju
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Emigranja
Disturbi gastrointestinali	Komuni	Dijarea, nawsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ³ , urtikarja, raxx
	Mhux komuni	Anġjoedima,
	Mhux magħruf	Sindromu ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Uġiġh fl-estremidajiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni ² , deni

¹ Ara 'Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi' u sezzjoni 4 'Infezzjonijiet' għal aktar informazzjoni.

² 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' tiġbor fiha grupp ta' termini, inkluż anafilassi, u tista' tidher bħala firxa ta' sintomi li jinkludu pressjoni baxxa, anġjoedima, urtikarja jew raxx ieħor, ħakk, u dispnea. 'Reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni' tiġbor fiha grupp ta' termini u tista' tidher bħala firxa ta' sintomi li jinkludu bradikardija, mijalgja, uġiġh ta' ras, raxx, urtikarja, deni, pressjoni baxxa, pressjoni għolja, sturdament u artralġja. Minħabba sinjali u sintomi li huma komuni għat tnejn, mhuwiex possibbli li wiehed jiddistingwi bejn reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet sistemici marbuta mal-infuzjoni jew mal-injezzjoni fil-każijiet kollha.

³ Tapplika għall-formulazzjoni ta' taħt il-ġilda biss.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Id-data pprezentata hawn taht hija miġbura mit-tliet istudji kliniċi ġol-vini ta' qabel ir-reġistrazzjoni (id-doża ġol-vini ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem biss) u l-istudju kliniku ta' taht il-ġilda. 'Infezzjonijiet' u 'Disturbi psikjatriċi' jinkludu wkoll data minn studju ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet sistemiċi marbuta mal-infużjoni jew mal-injezzjoni u sensitività eċċessiva: Reazzjonijiet sistemiċi marbuta mal-infużjoni jew mal-injezzjoni u sensitività eċċessiva ġeneralment kienu osservati fil-jum tal-ġhoti, iżda reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva akuti jistgħu jsejtnu wkoll diversi jiem wara d-dożaġġ. Pazjenti bi storja ta' allergiji jew ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sinifikanti għal ħafna mediċini jistgħu jkunu f'riskju akbar.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet għall-infużjoni u ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva wara ġhoti ġol-vini fi żmien 3 jiem mill-infużjoni kienet ta' 14 % fil-grupp li kienu qed jingħataw Benlysta u 10 % fil-grupp li kienu qed jingħataw placebo, b'1 % u 0.3 %, rispettivament, li kienu jehtiegu twaqqif permanenti tat-trattament.

Infezzjonijiet: L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fi studji ġol-vini u taht il-ġilda tal-SLE ta' qabel ir-reġistrazzjoni kienet ta' 63 % kemm fil-grupp li kien qed jingħataw Benlysta u kemm fil-grupp tal-placebo. Infezzjonijiet li sejhew f'mill-anqas 3 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u mill-anqas 1 % b'mod aktar frekwenti minn pazjenti li kienu qed jingħataw l-placebo kienu infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina u bronkite. Infezzjonijiet serji sejhew f'5 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta jew placebo; infezzjonijiet opportunistiċi serji ammontaw għal 0.4 % u 0 % minn dawn, rispettivament. Infezzjonijiet li wasslu għat-twaqqif tat-trattament sejhew f'0.7 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u f'1.5 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw l-placebo. Xi infezzjonijiet kienu severi jew fatali.

Għal informazzjoni dwar infezzjonijiet osservati f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE ara s-sezzjoni Popolazzjoni pedjatrika deskritta hawn taht.

Fi studju tan-nefrite tal-lupus, il-pazjenti kienu qed jirċievu sfond ta' terapija standard (ara sezzjoni 5.1) u l-inċidenza globali ta' infezzjonijiet kienet ta' 82 % fil-pazjenti li rċievu Benlysta meta mqabbel ma' 76 % fil-pazjenti li rċievu il-placebo. Infezzjonijiet serji sejhew fi 13.8 % tal-pazjenti li rċievu Benlysta u fi 17.0 % tal-pazjenti li rċievu il-placebo. Infezzjonijiet fatali sejhew f'0.9 % (2/224) tal-pazjenti li rċievu Benlysta u f'0.9 % (2/224) tal-pazjenti li rċievu il-placebo.

Fi studju tas-sigurtà tal-SLE randomizzat, double-blind, ta' 52 ġimgha, ta' wara t-tqegħid fis-suq (BEL115467) li vvaluta l-mortalità u l-avvenimenti avversi speċifiċi fl-adulti, infezzjonijiet serji sejhew fi 3.7 % tal-pazjenti li rċievu Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini) kontra 4.1 % tal-pazjenti li rċievu il-placebo. Madankollu, infezzjonijiet fatali (eż. pulmonite u sepsi) sejhew f'0.45 % (9/2002) tal-pazjenti trtrattati b'Benlysta kontra 0.15 % (3/2001) tal-pazjenti li rċievu il-placebo, filwaqt li l-inċidenza tal-mortalità mill-kawżi kollha kienet 0.50 % (10/2002) kontra 0.40 % (8/2001), rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet fatali ġew osservati waqt l-ewwel 20 ġimgha ta' trattament b'Benlysta.

Disturbi psikjatriċi: Fl-istudji kliniċi tal-SLE ta' qabel ir-reġistrazzjoni ġol-vini, ġew irrappurtati avvvenimenti psikjatriċi serji f'1.2 % (8/674) tal-pazjenti li rċievu Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem u 0.4 % (3/675) tal-pazjenti li rċievu placebo. Depressjoni serja ġiet irrappurtata f'0.6 % (4/674) tal-pazjenti li rċievu Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem u 0.3 % (2/675) tal-pazjenti li rċievu placebo. Kien hemm żewġ suwiċidji f'pazjenti trtrattati b'Benlysta (inkluż wiehed li rċieva Benlysta 1 mg/kg piż tal-ġisem).

Fi studju tal-SLE ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati avvenimenti psikjatriċi serji f'1.0 % (20/2002) tal-pazjenti li rċievu Benlysta u 0.3 % (6/2001) tal-pazjenti li rċievu placebo. Depressjoni serja ġiet irrappurtata f'0.3 % (7/2002) tal-pazjenti li rċievu Benlysta u f'< 0.1 % (1/2001) tal-pazjenti li rċievu placebo. L-inċidenza globali ta' ideat jew imġiba serja ta' suwiċidju jew korriment personali mingħajr intenzjoni ta' suwiċidju kienet 0.7 % (15/2002) fil-pazjenti li rċievu Benlysta u 0.2 % (5/2001) fil-grupp tal-placebo. Ma ġie rrappurtat l-ebda suwiċidju f'wiehed mill-gruppi.

L-istudji ġol-vini tal-SLE aktar 'il fuq ma eskludewx pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi.

Fl-istudju kliniku taht il-gilda tal-SLE, li eskluda pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi, ġew irrappurtati avvenimenti psikjatriċi serji f'0.2 % (1/556) tal-pazjenti li rċiew Benlysta u fl-ebda pazjent li rċieva placebo. Ma kien hemm l-ebda avveniment serju relatat ma' depressjoni jew suwiċidju f'wieħed mill-gruppi.

Lewkopenija: L-inċidenza ta' lewkopenija rrappurtata f'pazjenti bl-SLE bħala każ avvers kienet ta' 3 % fil-grupp li kien qed jingħata Benlysta u ta' 2 % fil-grupp li kien qed jingħata placebo.

Disturbi gastrointestinali: Pazjenti b'hafna piż żejjed [Indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) >30 kg/m²] bl-SLE ttrattati b'Benlysta mogħti ġol-vini rrappurtaw rati oġhla ta' nawsjja, rimettar u dijarea meta mqabbla mal-placebo, u ma' pazjenti b'piż tal-ġisem normali (BMI ≥ 18.5 sa ≤30 kg/m²). L-ebda waħda mill-każijiet gastro-intestinali fil-pazjenti b'hafna piż żejjed ma kienu serji.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq studju wieħed ta' għoti taht il-gilda u studju wieħed ta' għoti minn ġol-vini.

Fi studju ta' 52 ġimgha fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża li kien fih 25 pazjent pedjatriku (b'età minn 10 snin sa 17-il sena) bl-SLE rċiew Benlysta taht il-gilda b'esponiment kumparabbli ma' tal-adulti (200 mg f'intervall stabbilit tal-għoti tad-doża bbażat fuq il-piż tal-ġisem), fuq sfond ta' trattamenti konkomitanti, il-profil ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi li rċiew Benlysta taht il-gilda kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf għal belimumab.

Fi studju ta' 52 ġimgha kkontrollat bi placebo li kien fih 53 pazjent (età ta' 6 sa 17-il sena) b'SLE rċiew Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem intravenuż f'Jiem 0, 14, 28 imbagħad kull 28 jum, fuq sfond ta' trattamenti konkomitanti). Ma ġie osservat l-ebda sinjal għdid tas-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika ta' età ta' 12-il sena u akbar (n = 43). Id-data tas-sigurtà fi tfal iżgħar mill-età ta' 12-il sena (n = 10) hija limitata.

Infezzjonijiet

Grupp ta' 5 sa 11-il sena: ġew irrappurtati infezzjonijiet fi 8/10 pazjenti li rċiew Benlysta minn ġol-vini u 3/3 pazjenti li rċiew il-placebo, u infezzjonijiet serji ġew irrappurtati f'1/10 pazjenti li rċiew Benlysta minn ġol-vini u 2/3 pazjenti li rċiew il-placebo (ara sezzjoni 4.4).

Grupp ta' 12 sa 17-il sena: ġew irrappurtati infezzjonijiet fi 22/43 pazjent li rċiew Benlysta minn ġol-vini u 25/37 pazjent li rċiew il-placebo, u infezzjonijiet serji ġew irrappurtati fi 3/43 pazjent li rċiew Benlysta minn ġol-vini u 3/37 pazjent li rċiew il-placebo. Fil-fażi ta' estensjoni open-label kien hemm infezzjoni fatali waħda f'pazjent li rċieva Benlysta minn ġol-vini.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza klinika limitata b'doża eċċessiva ta' Benlysta. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'assoċjazzjoni ma' każijiet ta' doża eċċessiva kienu konsistenti ma' dawk mistennija għal belimumab.

Żewġ dozi sa 20 mg/kg piż tal-ġisem mogħija 21 jum bogħod minn xulxin permezz ta' infużjoni fil-vina ngħataw lil bnedmin mingħajr l-ebda żieda fl-inċidenza jew fil-qawwa ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' dozi ta' 1, 4, jew 10 mg/kg piż tal-ġisem.

F'każ ta' għoti bi żball ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni u għandha tingħata kura ta' support, kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Belimumab huwa antikorp IgG1 λ monoklonali uman speċifiku għall-proteina umana li ddub li Tistimula l-Limfoċit B (BLyS, magħrufa wkoll bħala BAFF u TNFSF13B). Belimumab jimblokka l-irbit ta' BLyS li ddub, li hija fattur ta' sopravivenza taċ-ċelluli B, mar-riċetturi tagħha fuq iċ-ċelluli B. Belimumab ma jintrabatx direttament maċ-ċelluli B, iżda billi jintrabat ma' BLyS, belimumab jimpedixxi s-sopravivenza taċ-ċelluli B, li jinkludu ċelluli B awtoreattivi, u jnaqqas id-divrenzjar taċ-ċelluli B f'ċelluli tal-plażma li jipproduċu l-immunoglobulini.

Livelli ta' BLyS huma għoljin f'pazjenti li għandhom SLE u mard awtoimmuni ieħor. Hemm assoċjazzjoni bejn il-livelli ta' BLyS fil-plasma u l-attività tal-marda ta' SLE. Il-kontribuzzjoni relattiva tal-livelli ta' BLyS għall-patofizjoloġija ta' SLE mhix mifhuma kompletament.

Effetti farmakodinamiċi

Tibdiliet fil-bijomarkaturi dehru fi provi kliniċi b'Benlysta mogħti ġol-vini. F'pazjenti adulti bl-SLE b'ipergammaglobulinimja, normalizzazzjoni tal-livelli tal-IgG kienet osservata mal-Ġimgha 52 f'49 % u 20 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u placebo rispettivament.

F'pazjenti bl-SLE b'antikorpi anti-dsDNA, 16 % tal-pazjenti trattati b'Benlysta saru negattivi għal anti-dsDNA meta mqabbla ma' 7 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw placebo mal-Ġimgha 52.

F'pazjenti bl-SLE b'livelli baxxi ta' komplement, normalizzazzjoni ta' C3 u C4 kienet osservata mal-Ġimgha 52 fi 38 % u 44 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Benlysta u fi 17 % u 18 % tal-pazjenti li kienu qed jingħataw placebo, rispettivament.

Mill-antikorpi anti-fosfolipidi kollha, tkejjel biss l-antikorp anti-kardjolipin. Għall-antikorp anti-kardjolipin IgA deher tnaqqis ta' 37 % ($p = 0.0003$) fil-Ġimgha 52, għall-antikorp anti-kardjolipin IgG deher tnaqqis ta' 26 % ($p = 0.0324$) fil-Ġimgha 52 u għall-antikorp anti-kardjolipin IgM deher tnaqqis ta' 25 % ($p = \text{NS}$, 0.46).

Tibdil fiċ-ċelluli B (inkluż ċelluli B inġenwi, tal-memorja, attivati u ċelluli tal-plażma) u l-livelli tal-IgG jsejnhu f'pazjenti bl-SLE waqt trattament kontinwu ta' belimumab minn ġol-vina kienu segwiti fi studju ta' estensjoni mhux ikkontrollat fit-tul. Wara 7 snin u nofs ta' trattament (inkluż studju ewlieni ta' 72 ġimgha) kien osservat tnaqqis sostanzjali u miżmum f'diversi sottosettijiet taċ-ċelluli B li wassal għal tnaqqis medjan ta' 87 % fiċ-ċelluli B inġenwi, 67 % f'ċelluli B tal-memorja, 99 % fiċ-ċelluli B attivati u tnaqqis medjan ta' 92 % fiċ-ċelluli tal-plażma wara aktar minn 7 snin ta' trattament. Wara madwar 7 snin, kien osservat tnaqqis medjan ta' 28 % fil-livelli tal-IgG, b'1.6 % tal-individwi li kellhom tnaqqis fil-livelli ta' IgG għal inqas minn 400 mg/dL. Matul il-perjodu tal-istudju, l-inċidenza rrapportata ta' AEs ġeneralment baqgħet stabbli jew naqset.

F'pazjenti b'nefrite tal-lupus attiva, wara trattament b'Benlysta (10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini) jew placebo, kien hemm żieda fil-liveli ta' IgG fis-seru li kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-proteinurja. Meta mqabbel mal-placebo, ġew osservati żidiet iżgħar fil-livelli ta' IgG fis-seru fil-grupp ta' Benlysta kif mistenni bil-mekkaniżmu magħruf ta' belimumab. F'Ġimgha 104, iż-żieda percentwali medjana mil-linja bażi fl-IgG kienet ta' 17 % għal Benlysta u 37 % għall-placebo. It-tnaqqis fl-awtoantikorpi, iż-żidiet fil-komplement u t-tnaqqis fiċ-ċelluli B totali li jiċċirkolaw u fis-subsettijiet taċ-ċelluli B kien konsistenti mal-istudji tal-SLE.

Fi studju wiehed ta' ghoti minn ġol-vini f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE (b'età minn 6 snin sa 17-il sena), irrispons farmakodinamiku kien konsistenti mad-*data* tal-adulti.

Immunogeniċità

Is-sensittività tal-analiżi għal antikorpi li jinnewtralizzaw u antikorp mhux speċifiku kontra l-mediċina (ADA) hija limitata bil-preżenza tal-mediċina attiva fil-kampjuni miġbura. Għalhekk l-okkorrenza vera ta' antikorpi li jinnewtralizzaw u tal-antikorp mhux speċifiku kontra l-mediċina fil-popolazzjoni tal-istudju mhijiex magħrufa. F'żewġ studji tal-SLE tal-Fażi III fl-adulti, 4 mill-563 (0.7 %) pazjent fil-grupp ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem u 27 minn 559 (4.8 %) pazjent fil-grupp ta' 1 mg/kg piż tal-ġisem instabu pożittivi għall-preżenza persistenti ta' antikorpi kontra belimumab. Fost individwi pożittivi b'mod persistenti fl-istudji tal-SLE tal-Fażi III, 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) u 1/4 (25 %) tal-individwi fil-gruppi ta' placebo, ta' 1 mg/kg piż tal-ġisem u ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem, rispettivament, kellhom reazzjonijiet għall-infużjoni fil-jum li fih inġhatat id-doża; dawn ir-reazzjonijiet għall-infużjoni ma kinux serji u kienu minn hfiyf sa moderati fil-qawwa tagħhom. Ftit mill-pazjenti b'ADA rrapportaw każijiet avversi serji/qawwija. Ir-rati ta' reazzjonijiet għall-infużjoni fost individwi pożittivi b'mod persistenti kien jixbah lir-rati ta' pazjenti negattivi għal ADA ta' 75/552 (14 %), 78/523 (15 %), u 83/559 (15 %) fil-gruppi ta' placebo, ta' 1 mg/kg piż tal-ġisem u ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem, rispettivament.

Fl-istudju tan-nefrite tal-lupus fejn 224 pazjent adult irċiew Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini, ma ġie identifikat l-ebda antikorp kontra belimumab.

Fi studju wiehed ta' ghoti minn ġol-vini f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin sa 17-il sena (n = 53) bl-SLE, l-ebda pazjent ma żviluppa antikorpi kontra belimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

SLE

Infużjoni ġol-vini fl-adulti

L-effikaċja ta' Benlysta mogħti ġol-vini ġiet evalwata f'2 studji randomised, double blind, ikkontrollati bi placebo f'1,684 pazjent b'dijanjożi klinika ta' SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR). Il-pazjenti li kellhom mard attiv b'SLE, ddefinit bħala punteġġ SELENA-SLEDAI (SELENA = Sigurtà ta' Estroġeni fl-Istima Nazzjonali ta' Lupus Erythematosus Sistemiku; SLEDAI = Indiċi ta' Attività tal-Marda tal-Lupus Erythematosus Sistemiku) ta' ≥ 6 u riżultati pożittivi għal testiet ta' antikorp anti-nukleari (ANA) (titre ta' ANA $\geq 1:80$ u/jew pożittivi għal anti-dsDNA [≥ 30 unità/mL]) meta ġew eżaminati. Il-pazjenti kienu fuq skeda stabbli ta' ghoti ta' kura għal SLE li kienet tikkonsisti f'(wahedhom jew flimkien): kortikosteroidi, mediċini kontra l-malarja, NSAIDs jew immunosoppressivi oħrajn. Iz-żewġ studji kienu jixxiebhu fit-tfassil tagħhom hliet li BLISS-76 kien studju ta' 76 ġimġha u BLISS-52 kien studju ta' 52 ġimġha. Fiż-żewġ studji l-iskop primarju ta' effikaċja kien evalwat fit-52 ġimġha.

Pazjenti li kellhom nefrite ta' lupus attiv qawwija u pazjenti li kellhom lupus attiv u qawwi tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) ġew esklużi.

Il-bieċa l-kbira tal-istudju BLISS-76 sar fl-Amerika ta' Fuq u fl-Ewropa tal-Punent. Prodotti mediċinali fl-isfond kienu jinkludu kortikosteroidi (76 %; > 7.5 mg/jum 46 %), immunosoppressivi (56 %), u mediċini kontra l-malarja (63 %).

L-istudju BLISS-52 sar fl-Amerika t'Isfel, fl-Ewropa tal-Lvant, fl-Asja, u fl-Awstralja. Prodotti mediċinali fl-isfond kienu jinkludu kortikosteroidi (96 %; > 7.5 mg/jum 69 %), immunosoppressivi (42 %), u mediċini kontra l-malarja (67 %).

Fil-linja bażi 52 % tal-pazjenti kellhom attività għolja tal-marda (punteġġ SELENA SLEDAI ≥ 10), mill-pazjenti li kellhom involviment ta' dominju ta' organu (BILAG A jew B fil-linja bażi) 59 % kellhom involviment mukokutanju, 60 % kellhom involviment muskuloskelettriku, 16 % kellhom involviment ematoloġiku, 11 % kellhom involviment renali u 9 % kellhom involviment vaskulari.

L-iskop primarju ta' effikaċja fl-aħħar tal-istudju kien skop kompost (Indiċi ta' Rispons ta' SLE) li ddefinixxa r-rispons bħala dak li jissodisfa kull waħda mill-kriterji li ġejjin fil-Ġimgha 52 meta mqabbel mal-linja bażi:

- tnaqqis ta' ≥ 4 punti mill-punteġġ SELENA-SLEDAI, u
- l-ebda punteġġ A ġdid tal-Grupp ta' Stima tal-Lupus tal-Gzejjer Brittaniċi (BILAG) tad-dominju tal-organu jew 2 punteġġi B ġodda BILAG tad-dominju tal-organu, u
- l-ebda punteġġ li jmur għall-agħar (żieda ta' < 0.30 punt) fl-Istima Globali tat-Tabib (PGA)

L-Indiċi ta' Rispons ta' SLE ikejjel it-titjib fl-attività tal-marda tal-SLE, mingħajr ma tmur għall-agħar l-ebda sistema ta' organu, jew il-kundizzjoni globali tal-pazjent.

Tabella 1: Rata ta' rispons fil-Ġimgha 52

Rispons	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 u BLISS-52 miġbura flimkien	
	Plaċebo ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Plaċebo ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Plaċebo ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
Indiċi ta' rispons ta' SLE	33.8 %	43.2 % (p = 0.021)	43.6 %	57.6 % (p = 0.0006)	38.8 %	50.6 % (p < 0.0001)
Differenza osservata vs. plaċebo		9.4 %		14.0 %		11.8 %
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) vs. plaċebo		1.52 (1.07, 2.15)		1.83 (1.30, 2.59)		1.68 (1.32, 2.15)
Komponenti tal-indiċi ta' rispons ta' SLE						
Perċentwal ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 4 f' SELENA-SLEDAI	35.6 %	46.9 % (p = 0.006)	46.0 %	58.3 % (p = 0.0024)	40.9 %	52.8 % (p < 0.0001)
Perċentwal ta' pazjenti li ma marrux għall-agħar skont l-indiċi BILAG	65.1 %	69.2 % (p = 0.32)	73.2 %	81.4 % (p = 0.018)	69.2 %	75.5 % (p = 0.019)
Perċentwal ta' pazjenti li ma marrux għall-agħar skont PGA	62.9 %	69.2 % (p = 0.13)	69.3 %	79.7 % (p = 0.0048)	66.2 %	74.6 % (p = 0.0017)

¹ Il-pazjenti kollha ngħataw terapija standard

F'analizi miġbura miż-żewġ studji, il-perċentwal ta' pazjenti li kienu qed jirċievu > 7.5 mg/jum ta' prednisone (jew ekwivalenti) fil-linja bażi, li d-doża medja tal-kortikosteroid tagħhom tnaqqset b'tal-anqas 25 % għal-doża ekwivalenti għal prednisone ≤ 7.5 mg/jum waqt il-Ġimghat 40 sa 52, kien 17.9 % fil-grupp li kien qed jirċievi Benlysta u 12.3 % fil-grupp li kien qed jirċievi plaċebo (p = 0.0451).

Żbroff ta' SLE kien iddefinit mill-Indiċi SELENA SLEDAI modifikati għal żbroff ta' SLE. Iż-żmien medjan għall-ewwel żbroff seħħ aktar tard fil-grupp miġbur flimkien li kien qed jingħata Benlysta meta mqabbel mal-grupp li kien qed jingħata placebo (110 vs. 84 jum, proporzjon ta' periklu = 0.84, $p = 0.012$). Żbroff qawwi kien osservat fi 15.6 % tal-grupp Benlysta meta mqabbel ma' 23.7 % tal-grupp ta' placebo matul il-perijodu ta' 52 ġimgħa ta' osservazzjoni (differenzi osservati fit-trattament = -8.1 %; proporzjon ta' riskju = 0.64, $p = 0.0011$).

Benlysta wera titjib fl-għeja meta mqabbel ma' placebo imkejjejl bl-iskala ta' Għeja FACIT fl-analiżi miġbura. Il-bidla medja tal-punteġġ fil-Ġimgħa 52 mill-linja bażi hija oġhla b'mod sinifikanti b'Benlysta meta mqabbla mal-placebo (4.70 vs. 2.46, $p = 0.0006$).

Analiżi b'varjant wieħed u b'hafna varjanti tal-iskop primarju f'sottogruppi ddefiniti minn qabel urew li l-akbar benefiċċju kien osservat f'pazjenti b'attività oġhla tal-marda inkluż pazjenti b'punteġġi SELENA SLEDAI ta' ≥ 10 , jew pazjenti li jeħtieġu l-isterojdi biex jikkontrollaw il-marda tagħhom, jew pazjenti b'livelli baxxi ta' komplement.

Analiżi post-hoc identifikat sottogruppi li jirrispondu b'mod tajjeb b'hal daww il-pazjenti b'komplement baxx u pożittivi għal anti-dsDNA fil-linja bażi, ara Tabella 2 għar-riżultati ta' dan l-eżempju ta' grupp b'marda ta' attività oġhla.

Minn dawn il-pazjenti, 64.5 % kellhom punteġġi SELENA SLEDAI ta' ≥ 10 fil-linja bażi.

Tabella 2. Pazjenti b'komplement baxx u pożittivi għal anti-dsDNA fil-linja bażi

Sottogrupp	Pożittivi għal anti-dsDNA U b'komplement baxx	
Ġabra ta' data minn BLISS-76 u BLISS-52	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
Rata ta' rispons SRI fil-Ġimgha 52 (%)	31.7	51.5 (p < 0.0001)
Differenza osservata fit-trattament vs. placebo (%)		19.8
Rata ta' rispons SRI (ma tinkludix it-tibdiliet tal-komplement u tal-anti-dsDNA) fil-Ġimgha 52 (%)	28.9	46.2 (p < 0.0001)
Differenza osservata fit-trattament vs. placebo (%)		17.3
Żbroff qawwi fuq 52 ġimgha		
Pazjenti li kellhom żbroff qawwi (%)	29.6	19.0
Differenza osservata fit-trattament vs. placebo (%)		10.6
Żmien għal żbroff qawwi [Proporzjon ta' periklu (95 % CI)]		0.61 (0.44, 0.85) (p = 0.0038)
Tnaqqis fil-prednisone b'≥ 25 % mil-linja bażi għal ≤7.5 mg/jum mill-ġimghat 40 sa 52 ¹ (%)	(n = 173) 12.1	(n = 195) 18.5 (p = 0.0964)
Differenza osservata fit-trattament vs. placebo (%)		6.3
Titjib tal-punteġġ ta' gheja FACIT mil-linja bażi fil-Ġimgha 52 (medja)	1.99	4.21 (p = 0.0048)
Differenza osservata fit-trattament vs. placebo (differenza medja)		2.21
L-Istudju BLISS-76 biss	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
Rata ta' rispons SRI fil-Ġimgha 76 (%)	27.5	39.6 (p = 0.0160)
Differenza osservata fit-trattament vs. placebo (%)		12.1

¹ Fost pazjenti b'doża ta' > 7.5 mg/jum ta' prednisone fil-linja bażi.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta flimkien ma' ċiklu wiehed ta' rituximab ġew studjati fi studju ta' Fażi III ta' 104 ġimghat, ikkontrollat bi placebo, b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li kien jinkludi 292 pazjent (BLISS-BELIEVE). L-iskop finali primarju kien il-proporzjon ta' individwi bi stat ta' kontroll ta' mard iddefinit b'hala punteġġ ta' SLEDAI-2K ta' ≤ 2, miksub mingħajr immunosoppressanti u bil-kortikosteroidi b'doża ekwivalenti għal ≤ 5 mg/jum prednisone f'Ġimgha 52. Dan inkiseb f'19.4 % (n = 28/144) tal-pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' rituximab u f'16.7 % (n = 12/72) tal-pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' placebo (proporzjon ta' probabbiltà 1.27; 95 % CI: 0.60, 2.71; p = 0.5342). Frekwenza oġhla ta' avvenimenti avversi (91.7 % vs. 87.5 %), avvenimenti avversi serji (22.2 % vs. 13.9 %) u infezzjonijiet serji (9.0 % vs. 2.8 %) ġew osservati f'pazjenti trattati b'Benlysta flimkien ma' rituximab meta mqabbel ma' Benlysta flimkien ma' placebo.

Nefrite tal-lupus

Fl-istudji ġol-vini tal-SLE, deskritti hawn fuq, il-pazjenti li kellhom nefrite tal-lupus attiva severa ġew esklużi; madankollu, 11 % tal-pazjenti kellhom involviment tad-dominju tal-organu tal-kliewi fil-linja bażi (abbazi ta' valutazzjoni BILAG A jew B). Sar l-istudju li ġej fin-nefrite tal-lupus attiva.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem mogħti ġol-vini għal perjodu ta' siegħa f'Jiem 0, 14, 28, imbagħad kull 28 jum, ġew evalwati fi studju ta' 104 ġimgħat, randomizzat (1:1), double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, ta' Fażi III (BEL114054) f'448 pazjent b'nefrite tal-lupus attiva. Il-pazjenti kellhom dijanjożi klinika tal-SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni tal-ACR, bijopsija li wriet nefrite tal-lupus tal-Klassi III, IV, u/jew V u kellhom marda tal-kliewi attiva fl-iskinjar li kienet teħtieġ terapija standard. It-terapija standard kienet tinkludi kortikosteroidi, 0 sa 3 għotjiet ġol-vini ta' methylprednisolone (500 sa 1000 mg għal kull għoti), segwiti minn prednisone orali 0.5 sa 1 mg/kg/jum b'doża totali ta' kuljum ta' ≤ 60 mg/jum u mnaqqsa bil-mod għal ≤ 10 mg/jum sa Ġimgħa 24, ma':

- mycophenolate mofetil 1 sa 3 g/jum mill-ħalq jew mycophenolate sodium 720 sa 2160 mg/jum mill-ħalq għall-induzzjoni u l-manteniment, jew
- cyclophosphamide 500 mg ġol-vini kull ġimgħtejn għal 6 infużjonijiet għall-induzzjoni segwit minn azathioprine mill-ħalq b'doża fil-mira ta' 2 mg/kg/jum għall-manteniment.

Dan l-istudju sar fl-Asja, fl-Amerika ta' Fuq, fl-Amerika ta' Isfel u fl-Ewropa. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 31 sena (medda: 18 sa 77 sena); il-maġġoranza (88 %) kienu nisa.

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien ir-Rispons tal-Kliewi tal-Effikaċja Primarja (PERR) f'Ġimgħa 104 definit bħala rispons f'Ġimgħa 100 ikkonfermat minn kejl ripetut f'Ġimgħa 104 tal-parametri li ġejjin: proporzjon ta' proteina:kreatinina fl-awrina (uPCR) ≤ 700 mg/g (79.5 mg/mmol) u rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73m² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR ta' >20 % mill-valur ta' qabel l-iżbroff.

Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu jinkludu:

- Rispons Shih tal-Kliewi (CRR) definit bħala rispons f'Ġimgħa 100 ikkonfermat minn kejl ripetut f'Ġimgħa 104 tal-parametri li ġejjin: uPCR < 500 mg/g (56.8 mg/mmol) u eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR ta' > 10 % mill-valur ta' qabel l-iżbroff.
- PERR f'Ġimgħa 52.
- Żmien għal avveniment relatat mal-kliewi jew mewt (avveniment relatat mal-kliewi definit bħala l-ewwel avveniment ta' marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, irduppjar tal-kreatinina fis-seru, aggravar tal-kliewi [definit bħala żieda fil-proteinurja, u/jew funzjoni indebolita tal-kliewi], jew riċeviment ta' terapija pprojbita relatata mal-mard tal-kliewi).

Għall-punti tat-tmiem tal-PERR u tas-CRR, it-trattament bl-isteroidi kellu jitnaqqas għal ≤ 10 mg/jum minn Ġimgħa 24 biex wiehed jitqies bħala li rrisponda. Għal dawn il-punti tat-tmiem, il-pazjenti li waqqfu t-trattament kmieni, irċiew medikazzjoni pprojbita, jew daww li rtiraw mill-istudju kmieni ġew meqjusa bħala li ma rrispondewx.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu PERR f'Ġimgħa 104 kien konsiderevolment ogħla f'pazjenti li rċiew Benlysta meta mqabbel mal-plaċebo. Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin urew ukoll titjib sinifikanti b'Benlysta meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 3).

Tabella 3. Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti adulti b'nefrite tal-lupus

Skop finali tal-effikaċja	Plaċebo (n = 223)	Benlysta 10 mg/kg (n = 223)	Differenza osservata kontra plaċebo	Proporzjon ta' Probabilità/Periklu kontra plaċebo (95 % CI)	Valur p
PERR f'Ġimgha 104¹ Rispondenti	32.3 %	43.0 %	10.8 %	OR 1.55 (1.04, 2.32)	0.0311
Komponenti tal-PERR					
Proporzjon proteina:kreatinina fl- awrina ≤ 700 mg/g (79.5 mg/mmol)	33.6 %	44.4 %	10.8 %	OR 1.54 (1.04, 2.29)	0.0320
eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m ² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR mill-valur ta' qabel l- iżbroff ta' > 20 %	50.2 %	57.4 %	7.2 %	OR 1.32 (0.90, 1.94)	0.1599
Mhux falliment tat- trattament ³	74.4 %	83.0 %	8.5 %	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
CRR f'Ġimgha 104¹ Rispondenti	19.7 %	30.0 %	10.3 %	OR 1.74 (1.11, 2.74)	0.0167
Komponenti tal-CRR					
Proporzjon proteina:kreatinina fl- awrina < 500 mg/g (56.8 mg/mmol)	28.7 %	39.5 %	10.8 %	OR 1.58 (1.05, 2.38)	0.0268
eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m ² jew l-ebda tnaqqis fl-eGFR mill-valur ta' qabel l- iżbroff ta' > 10 %	39.9 %	46.6 %	6.7 %	OR 1.33 (0.90, 1.96)	0.1539
Mhux falliment tat- trattament ³	74.4 %	83.0 %	8.5 %	OR 1.65 (1.03, 2.63)	0.0364
PERR f'Ġimgha 52¹ Rispondenti	35.4 %	46.6 %	11.2 %	OR 1.59 (1.06, 2.38)	0.0245
Żmien għall-avveniment relatat mal-kliwi jew mewt¹ Perċentwal ta' pazjenti b'avveniment ²	28.3 %	15.7 %	-	HR 0.51 (0.34, 0.77)	0.0014
Żmien għall-avveniment [Proporzjon ta' periklu (95 % CI)]			-		

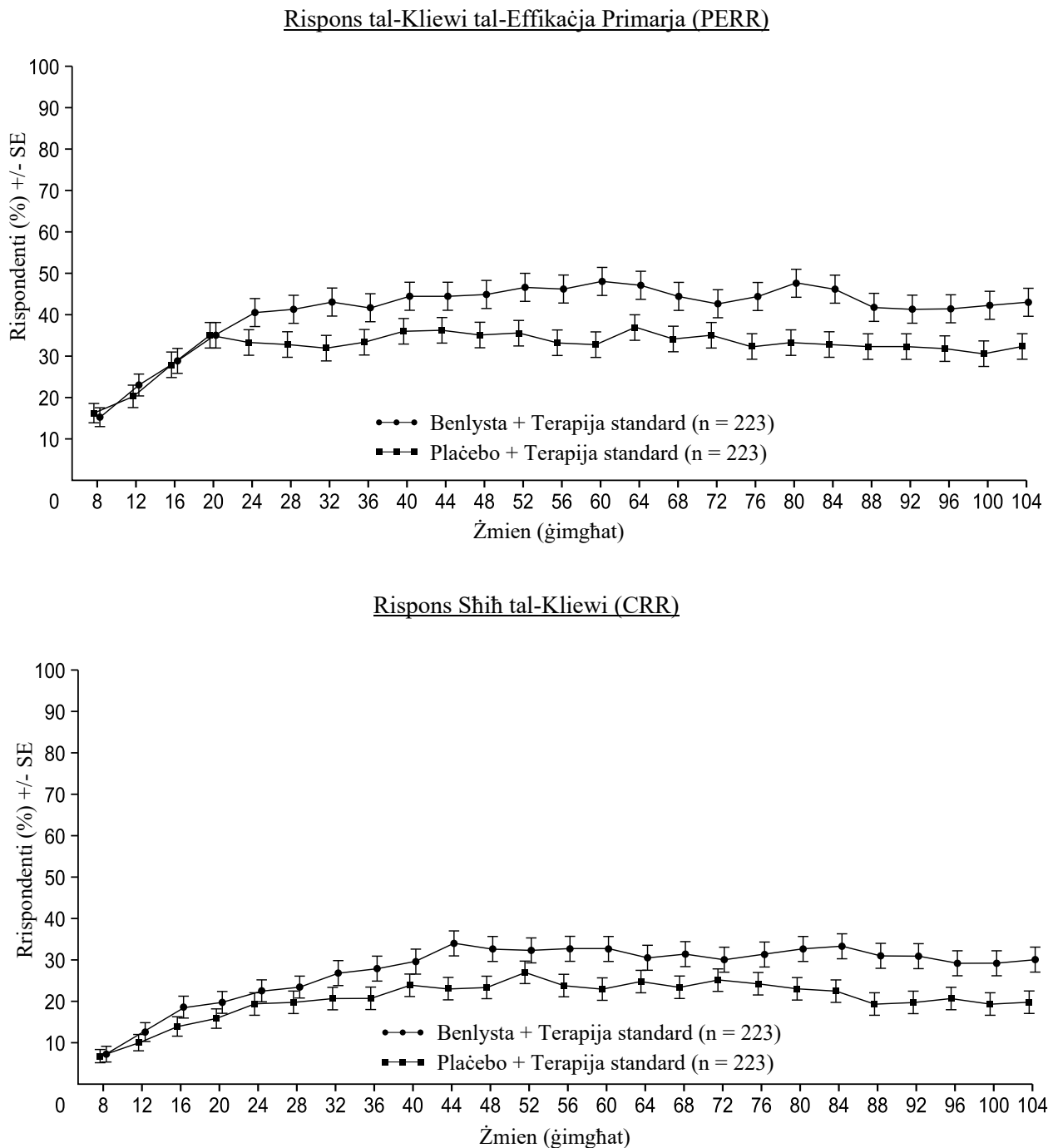
¹ Il-PERR f'Ġimgha 104 kienet l-analiżi tal-effikaċja primarja; CRR f'Ġimgha 104, PERR f'Ġimgha 52 u ż-żmien għal avveniment relatat mal-kliwi jew mewt ġew inklużi fil-ġerarkija ta' ttestjar speċifikata minn qabel.

² Meta jiġu esklużi l-imwiet mill-analiżi (1 għal Benlysta; 2 għall-plaċebo), il-perċentwal ta' pazjenti b'avveniment relatat mal-kliwi kien 15.2 % għal Benlysta meta mqabbel ma' 27.4 % għall-plaċebo (HR = 0.51; 95 % CI: 0.34, 0.78).

³ Falliment tat-trattament: Pazjenti li ħadu medikazzjoni pprojbita mill-protokoll.

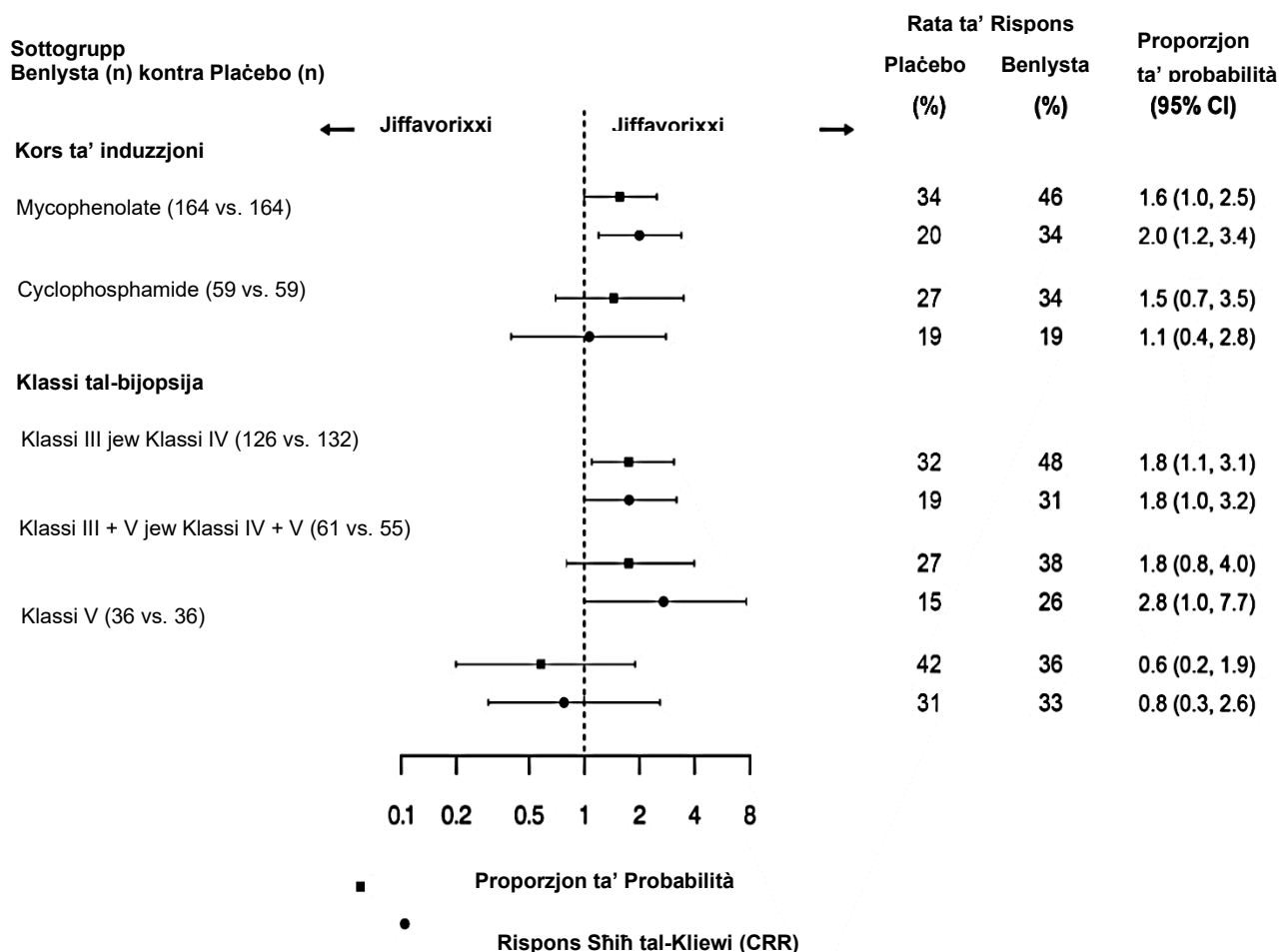
Perċentwal numerikament akbar ta' pazjenti li rċivew Benlysta kisbu PERR li beda f'Ġimgha 24 meta mqabbel mal-plaċebo, u din id-differenza fit-trattament giet sostnuta sa Ġimgha 104. B'bidu f'Ġimgha 12, perċentwal numerikament akbar ta' pazjenti li rċivew Benlysta kisbu CRR meta mqabbel mal-plaċebo u d-differenza numerika giet sostnuta sa Ġimgha 104 (Figura 1).

Figura 1. Rati ta' rispons f'adulti b'nefrite tal-lupus skont iż-żjara



F'analisi tas-sottogrupp deskrittiva, il-punti tat-tmien tal-effikaċja ewlenin (PERR u CRR) ġew eżaminati skont il-kors ta' induzzjoni (mycophenolate jew cyclophosphamide) u l-klassi tal-bijopsija (Klassi III jew IV, Klassi III + V jew Klassi IV + V, jew Klassi V) (Figura 2).

Figura 2. Proporzjon ta' probabbiltà ta' PERR u CRR f'Ġimgha 104 fis-sottogruppi



Età u razza

Età

Ma kien hemm l-ebda differenza osservata fl-effikaċja jew fis-sigurtà f'pazjenti bl-SLE ta' ≥ 65 sena li rċievu Benlysta ġol-vini jew taħt il-ġilda meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali fl-istudji kkontrollati bil-placebo; madankollu, in-numru ta' pazjenti li kellhom ≥ 65 sena (62 pazjent għall-effikaċja u 219 għas-sigurtà) mhuwiex biżżejjed biex jiġi ddeterminat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar fl-età.

Pazjenti suwed

Benlysta ngħata ġol-vina lil pazjenti suwed bl-SLE fi studju randomizzat (2:1), double-blind, ikkontrollat bi placebo, ta' 52 ġimgha tal-Fażi III/IV (EMBRACE). L-effikaċja giet evalwata f'448 pazjent. Il-proporzjon ta' pazjenti suwed li kisbu rispons ta' SRI-S2K kien oghla f'pazjenti li rċievu Benlysta iżda d-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-placebo. Madankollu, b'mod konsistenti mar-riżultati minn studji oħra, f'pazjenti suwed b'attività tal-marda għolja (komplement baxx u anti-dsDNA pożittiv fil-linja bażi, $n = 141$), ir-rispons ta' SRI-S2K kien ta' 45.1 % għal Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem meta mqabbel ma' 24.0 % għall-placebo (proporzjon ta' probabbiltà 3.00; 95 % CI: 1.35, 6.68).

Popolazzjoni pedjatrika

SLE

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Benlysta giet evalwata fi studju ta' 52 ġimgha randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo (PLUTO) fi 93 pazjent pedjatriku b'dijanjożi klinika ta' SLE skont il-kriterji ta' klassifikazzjoni tal-ACR. Il-pazjenti kellhom marda SLE attiva, definita bħala puntegg SELENA-SLEDAI ≥ 6 u awtoantikorpi pożittivi fl-iskrinjar kif deskritt fil-provi fl-adulti. Il-pazjenti kienu fuq kors ta' trattament

SLE stabbli (standard tal-kura) u kellhom kriterji tal-inklużjoni simili bhall-istudji fl-adulti. Il-pazjenti li kellhom lupus nefrite attiva severa, lupus CNS attiva severa, immunodeficijenza primarja, deficijenza tal-IgA jew infezzjoni akuta jew kronika li kienet teħtieġ immaniġġjar ġew esklużi mill-istudju. L-istudju sar fl-Istati Uniti, fl-Amerika t'Isfel, fl-Ewropa u fl-Asja. L-età medjana tal-pazjenti kienet 15-il sena (medda 6 sa 17-il sena). Fil-grupp ta' 5 sa 11-il sena (n = 13), il-punteġġ SELENA-SLEDAI varja minn 4 sa 13, u fil-grupp ta' 12 sa 17-il sena (n = 79) il-punteġġ SELENA-SLEDAI varja minn 4 sa 20. Il-maġġoranza (94.6 %) tal-pazjenti kienu nisa. L-istudju ma kienx b'saħħtu għal xi tqabbil statistiku u d-*data* kollha kienet deskrittiva.

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien l-Indiċi tar-Rispondent SLE (SRI) f'Ġimgha 52 kif deskritt fil-provi intravenużi fl-adulti. Kien hemm proporzjon oġġla ta' pazjenti pedjatriċi li kisbu rispons SRI f'pazjenti li rċievew Benlysta meta mqabbel ma' placebo. Ir-rispons għall-komponenti individwali tal-punt tat-tmiem kien konsistenti ma' dak tas-SRI (Tabella 4).

Tabella 4 – Rata tar-rispons pedjatriku f'Ġimgha 52

Rispons¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
Indiċi tar-Rispondent SLE (%)	43.6 (17/39)	52.8 (28/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) kontra placebo		1.49 (0.64, 3.46)
Komponenti tal-Indiċi tar-Rispondent SLE		
Perċentwal ta' pazjenti bi tnaqqis fi SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43.6 (17/39)	54.7 (29/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) kontra placebo		1.62 (0.69, 3.78)
Perċentwal ta' pazjenti bl-ebda aggravar skont l-Indiċi BILAG (%)	61.5 (24/39)	73.6 (39/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) kontra placebo		1.96 (0.77, 4.97)
Perċentwal ta' pazjenti bl-ebda aggravar skont PGA (%)	66.7 (26/39)	75.5 (40/53)
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) kontra placebo		1.70 (0.66, 4.39)

¹ L-analiżi eskcludiet kwalunkwe individwu li ma kellux stima għal kwalunkwe wieħed mill-komponenti fil-linja bażi (1 għal placebo).

Fost il-pazjenti li esperjenzaw żbroff sever, il-jum tal-istudju medjan tal-ewwel żbroff sever kien Jum 150 fil-grupp ta' Benlysta u Jum 113 fil-grupp tal-placebo. Ġie osservat żbroff sever fi 17.0 % tal-grupp ta' Benlysta meta mqabbel ma' 35.0 % tal-grupp tal-placebo matul it-52 ġimgha ta' osservazzjoni (differenza fit-trattament osservata = 18.0 %; proporzjon ta' periklu = 0.36, 95 % CI: 0.15, 0.86). Dan kien konsistenti mas-sejbiet mill-provi kliniċi intravenużi fl-adulti.

Permezz tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons SLE Ġovanili tal-Organizzazzjoni tal-Provi Internazzjonali tar-Rewmatoloġija Pedjatrika/Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (PRINTO/ACR), proporzjon oġġla ta' pazjenti pedjatriċi li rċievew Benlysta wera titjib fil-pazjenti meta mqabbel mal-placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Rata tar-rispons PRINTO/ACR f'Ġimgha 52

	Proporzjon ta' pazjenti b'tal-inqas titjb ta' 50 % fi kwalunkwe 2 minn 5 komponenti ¹ u mhux aktar minn wiehed mill-aggravar li jifdal b'aktar minn 30 %		Proporzjon ta' pazjenti b'tal-inqas titjb ta' 30 % fi 3 minn 5 komponenti ¹ u mhux aktar minn wiehed mill-aggravar li jifdal b'aktar minn 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Rispons, n (%)	14/40 (35.0)	32/53 (60.4)	11/40 (27.5)	28/53 (52.8)
Differenza osservata kontra Placebo		25.38		25.33
Proporzjon ta' probabbiltà (95 % CI) kontra Placebo		2.74 (1.15, 6.54)		2.92 (1.19, 7.17)

¹ Il-ħames komponenti PRINTO/ACR kienu bidla perċentwali f'Ġimgha 52 fi: Valutazzjoni Globali tal-Ġenitur (GA tal-Ġenitur), PGA, punteġġ SELENA SLEDAI, proteinurja f'24 siegħa, u, punteġġ tad-dominju tal-funzjonament fiżiku tal-Inventarju tal-Kwalità tal-Ħajja Pedjatrika – Punteġġ Ewlieni Ġenerali (PedsQL GC).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ikkwotati hawn taht huma bbażati fuq l-istimi tal-parametri tal-popolazzjoni għal 563 pazjent bl-SLE li rċivew 10 mg/kg piż tal-ġisem Benlysta fiż-żewġ studji tal-Fażi III.

Assorbiment

Benlysta jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini. L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' belimumab fis-serum kienu ġeneralment osservati waqt, jew ftit wara, tmiem l-infużjoni. L-ogħla konċentrazzjoni fis-serum kienet ta' 313 µg/mL (medda: 173-573 µg/mL) ibbażata fuq simulazzjoni tal-profil tal-konċentrazzjoni u l-ħin bl-użu ta' valuri tipiċi ta' parametri tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni.

Distribuzzjoni

Belimumab tqassam fit-tessuti b'volum fi stat fiss (V_{ss}) ta' distribuzzjoni globali ta' madwar 5 litri.

Bijotrasformazzjoni

Belimumab huwa proteina li r-rotta metabolika mistennija tiegħu hija d-degradazzjoni f'peptides żgħar u aċidi amminiċi individwali permezz ta' enzimi proteolitici li huma mifruxa ħafna. Ma sarux studji klassiċi ta' bijotrasformazzjoni.

Eliminazzjoni

Konċentrazzjonijiet ta' belimumab fis-serum naqsu b'manjiera bi-esponenzjali, b'half-life ta' distribuzzjoni ta' 1.75 jum u half-life terminali ta' 19.4 jum. It-tneħħija sistemika kienet ta' 215 mL/kuljum (medda: 69-622 mL/jum).

Studju tan-nefrite tal-lupus

Saret analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'224 pazjent adult b'nefrite tal-lupus li rċievu Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini (Jiem 0, 14, 28 imbagħad kull 28 jum sa 104 ġimghat). F'pazjenti b'nefrite tal-lupus, minhabba attività tal-marda tal-kliwi, it-tneħħija ta' belimumab kienet inizjalment oghla minn dik osservata fl-istudji tal-SLE; madankollu, wara 24 ġimgha ta' trattament u matul il-bqija tal-istudju, it-tneħħija u l-esponiment ta' belimumab kienu simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti adulti bl-SLE li rċievu Benlysta 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika: Il-parametri tal-farmakokinetika huma bbażati fuq stimi tal-parametri individwali minn analiżi tal-popolazzjoni farmakokinetika ta' 53 pazjent minn studju f'pazjenti pedjatriċi bl-SLE. Wara għoti intravenuż ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem f'Jiem 0, 14 u 28, u f'intervalli ta' 4 ġimghat wara dan, l-esponiment ta' belimumab kien simili bejn l-individwi SLE pedjatriċi u adulti. Il-valuri medji ġeometriċi fi stat fiss ta' Cmax, Cmin, u AUC kienu 305 µg/mL, 42 µg/mL, u 2569 jum•µg/mL fil-grupp tal-età ta' 5 sa 11-il sena, u 317 µg/mL, 52 µg/mL, u 3126 jum•µg/mL fil-grupp tal-età ta' 12 sa 17-il sena (n = 43).

Anzjani: Benlysta ġie studjat f'numru limitat ta' pazjenti anzjani. Fil-popolazzjoni globali tal-istudju li ngħatat mediċina minn ġol-vina għal SLE, l-età m'affetwatx l-esponiment għal belimumab fl-analiżi ta' farmakokinetika tal-popolazzjoni. Madankollu, meta wiehed iqis in-numru żgħir ta' individwi li kellhom ≥ 65 sena, l-effett tal-età ma jistax jiġi eskluż b'mod konkluziv.

Indeboliment tal-kliwi: Ma saru l-ebda studji speċifiċi li jeżaminaw l-effetti ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' belimumab. Waqt l-iżvilupp kliniku Benlysta ġie studjat f'pazjenti b'SLE u indeboliment tal-kliwi (261 individwu b'indeboliment moderat tal-kliwi, tneħħija tal-kreatinina ≥30 u < 60 mL/min; 14-il individwu b'indeboliment qawwi tal-kliwi, tneħħija tal-kreatinina ≥ 15 u < 30 mL/min). It-tnaqqis fit-tneħħija sistemika stmata b'immudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni għal pazjenti f'punti medji tal-kategoriji ta' indeboliment tal-kliwi mqabblin ma' pazjenti bi tneħħija medjana tal-kreatinina fil-popolazzjoni farmakokinetika (79.9 mL/min) kienu 1.4 % għal indeboliment ħafif (75 mL/min), 11.7 % għal indeboliment moderat (45 mL/min) u 24.0 % għal indeboliment qawwi (22.5 mL/min) tal-kliwi. Għalkemm proteinurja (≥ 2 g/kuljum) żiedet it-tneħħija ta' belimumab u tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina naqqas it-tneħħija ta' belimumab, dawn l-effetti kienu fil-medda ta' varjabilità mistennija. Għalhekk, ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied: Ma saru l-ebda studji speċifiċi biex jeżaminaw l-effetti ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' belimumab. Molekuli IgG1 bħal belimumab huma kkatabolizzati minn enzimi proteolitici li huma mifruxa ħafna, li mhumiex ristretti għat-tessut tal-fwied u tibdiliet fil-funzjoni tal-fwied x'aktarx ma jkollix effett fuq it-tneħħija ta' belimumab.

Piż tal-ġisem/Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI)

Għoti ta' dozi ta' belimumab normalizzat għall-piż iwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal pazjenti li jiżnu anqas milli suppost (BMI < 18.5) u għal zieda fl-esponiment f'individwi b'ħafna piż żejjed (BMI ≥ 30). Tibdiliet fl-esponiment dipendenti mill-BMI ma wasslux għal tibdiliet li jaqblu magħhom fl-effikaċja. Zieda fl-esponiment għal individwi b'ħafna piż żejjed li kienu qed jirċievu belimumab 10 mg/kg piż tal-ġisem ma wasslitx għal zieda globali fir-rati ta' AE jew AE serji meta mqabbla ma' pazjenti b'ħafna piż żejjed li kienu qed jingħataw placebo. Madankollu, rati oghla ta' nawsja, rimettar u dijarea kienu osservati f'pazjenti b'ħafna piż żejjed. L-ebda wiehed minn dawn il-każijiet gastrointestinali f'pazjenti b'ħafna piż żejjed ma kien serju. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal individwi b'piż anqas milli suppost jew b'ħafna piż żejjed.

Tranżizzjoni minn għoti ġol-vini għal għoti taħt il-ġilda

SLE

Il-pazjenti b'SLE li jaqilbu minn 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimġat għal skeda ta' 200 mg minn taht il-ġilda bl-użu ta' intervall ta' qlib ta' 1 għal 4 ġimġat kelhom konċentrazzjonijiet ta' belimumab fis-serum ta' qabel id-doża fl-ewwel doża taht il-ġilda tagħhom li kienu viċin tal-konċentrazzjoni minima fi stat fiss taht il-ġilda eventwali tagħhom (ara sezzjoni 4.2). Abbażi ta' simulazzjonijiet b'parametri farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, il-konċentrazzjonijiet medji ta' belimumab fi stat fiss għal 200 mg taht il-ġilda kull ġimġa (f'pazjenti adulti, u f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena u ≥ 50 kg), kull 10 ijiem (f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena u 30 sa < 50 kg) jew kull ġimġa (f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena u 15 sa < 30 kg) kienu simili għal 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimġat.

Nefrite tal-lupus

Ġimġa sa ġimġa (f'pazjenti adulti, u f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena u ≥ 50 kg), kull 10 ijiem (f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena u 30 sa < 50 kg) jew kull ġimġa (f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin sa anqas minn 18-il sena u 15 sa < 30 kg) kienu simili għal 10 mg/kg piż tal-ġisem ġol-vini kull 4 ġimġat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Għoti minn ġol-vini u taht il-ġilda lix-xadini wassal għat-tnaqqis mistenni fl-għadd tan-numru ta' ċelluli B periferali u tat-tessut tal-limfa mingħajr l-ebda sejbiet tossikoloġiċi assoċjati magħhom.

Studji ta' riproduzzjoni saru f'xadini cynomolgus tqal li ngħataw 150 mg/kg piż tal-ġisem ta' belimumab permezz ta' infużjoni fil-vina (madwar 9 darbiet aktar mill-ogħla esponiment kliniku antiċipat fil-bnedmin) kull ġimġa sa 21 ġimġa, u trattament b'belimumab ma kienx assoċjat ma' effetti ta' ħsara diretti jew indiretti f'dak li għandu x'jaqsam ma' tossiċità fl-omm, tossiċità fl-iżvilupp, jew teratoġenicità.

Sejbiet marbuta mat-trattament kienu limitati għal tnaqqis riversibbli mistenni taċ-ċelluli B kemm fix-xadini nisa kif ukoll fil-frieħ u tnaqqis riversibbli fl-IgM f'xadini frieħ. In-numru ta' ċelluli B irkupraw wara t-twaqqif tat-trattament b'belimumab wara madwar sena minn wara li x-xadini adulti welldu u mal-ewwel 3 xhur f'xadini frieħ; livelli ta' IgM f'xadini frieħ esposti għal belimumab *in utero* rkupraw mal-età ta' 6 xhur.

Effetti fuq il-fertilità fix-xadini rġiel u nisa kienu stmati fi studji tossikoloġiċi minn doži ripetuti ta' 6 xhur b'doži ta' belimumab sa u inkluz 50 mg/kg piż tal-ġisem. Ma kienu nnutati l-ebda tibdiliet assoċjati mat-trattament fl-organi riproduttivi tal-irġiel u n-nisa tal-annimali maturi sesswalment. Stima informali taċ-ċiklu tal-menstruazzjoni fin-nisa ma wera l-ebda tibdiliet marbuta ma' belimumab.

Minhabba li belimumab huwa antikorp monoklonali ma saru l-ebda studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni. Ma saru l-ebda studji dwar ir-riskju ta' kanċer jew il-fertilità (fl-irġiel jew in-nisa).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate (E 330)

Sodium citrate (E 331)

Sucrose

Polysorbate 80 (E 433)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Benlysta mhuwiex kompatibbli ma' 5 % glucose.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuhin

5 snin.

Soluzzjoni rrikostitwita

Jekk wara r-riskostituzzjoni bl-ilma għall-injezzjoni, is-soluzzjoni rrikostitwita ma tintużax immedjatament, trid tiġi protetta mid-dawl dirett tax-xemx, u għandha tinhażen fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Soluzzjoni għall-infużjoni rrikostitwita u ddilwita

Is-soluzzjoni ta' Benlysta ddilwita f'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), f'sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' Lactated Ringer tista' tinhażen f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew f'temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C).

Il-hin totali mir-rikostituzzjoni ta' Benlysta għat-tlestija tal-infużjoni ma jridx jaqbez it-8 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjetti tal-ħġieġ tat-tip 1 (5 mL), issiġillati b'tapp tal-gomma chlorobutyl silikonizzat u siġill tal-aluminjum li jinqla' b'daqqa ta' saba' li fihom 120 mg ta' trab.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kunjetti tal-ħġieġ tat-tip 1 (20 mL), issiġillati b'tapp tal-gomma chlorobutyl silikonizzat u siġill tal-aluminjum li jinqala' b'daqqa ta' saba' li fihom 400 mg ta' trab.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' 120 mg

Rikostituzzjoni

Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jridu jsiru f'kundizzjonijiet aseptiċi.

Halli bejn 10 sa 15-il minuta biex il-kunjett jiġi sat-temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C).

Huwa rakkomandat li tintuża labra b'gejg ta' 21-25 meta jittaqqab it-tapp tal-kunjett għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Il-kunjett ta' 120 mg ta' belimumab li jintuża darba biss huwa rrikostitwit b'1.5 mL ta' ilma għall-injezzjoni biex jagħti konċentrazzjoni finali ta' 80 mg/mL belimumab.

Il-fluss tal-ilma jehtieg li jiġi mmirat lejn il-ġenb tal-kunjett biex titnaqqas kemm jista' jkun ir-ragħwa. Dawwar il-kontenut tal-kunjett bil-mod għal 60 sekonda. Halli l-kunjett joqgħod f'temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C) waqt ir-rikostituzzjoni, filwaqt li ddawwar il-kontenut tal-kunjett bil-mod għal 60 sekonda kull 5 minuti sakemm it-trab jinħall. Thawdux. Ir-rikostituzzjoni tipikament titlesta fi żmien 10 sa 15 il-minuta wara li jkun żdied l-ilma, iżda tista' tiehu sa 30 minuta.

Ipproteġi s-soluzzjoni rrikostitwita mid-dawl tax-xemx.

Jekk jintuża apparat mekkaniku ta' rikostituzzjoni biex jirrikostitwixxi Benlysta dan ma jridx jaqbez il-500 rpm u l-kontenut tal-kunjett m'għandux jiddawwar għal aktar minn 30 minuta.

Ladarba r-rikostituzzjoni titlesta, is-soluzzjoni għandha tkun tkangi u mingħajr kulur sa safra ċara u mingħajr frak. B'żiejaq żgħar tal-arja, madankollu, huma mistennija u huma aċċettabbli.

Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' 1.5 mL (li jikkorrispondi għal 120 mg ta' belimumab) jista' jingibed minn kull kunjett.

Dilwizzjoni

Il-prodott mediċinali rrikostitwit huwa ddilwit sa 250 mL b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), b'sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' Lactated Ringer. Għall-pazjenti li l-piż tal-ġisem tagħhom huwa inqas minn jew daqs 40 kg, jistgħu jiġu kkunsidrati boroż tal-infużjoni b'100 mL ta' dawn id-dilwenti diment li l-konċentrazzjoni ta' belimumab li tirriżulta fil-borża tal-infużjoni ma taqbiżx 4 mg/mL.

Soluzzjonijiet ta' 5 % glucose minn ġol-vina mhumex kumpatibbli ma' Benlysta u ma jridux jintużaw.

Minn borża jew flixxun tal-infużjoni ta' 250 mL (jew 100 mL) ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' Lactated Ringer iġbed u armi volum daqs il-volum tas-soluzzjoni rrikostitwita ta' Benlysta meħtieġa għad-doża tal-pazjent. Imbagħad žid il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rrikostitwita ta' Benlysta fil-borża jew fil-flixxun tal-infużjoni. Aqleb il-borża jew il-flixxun tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni. Kwalunkwe soluzzjoni fil-kunjetti mhux użata għandha tintrema.

Ifli s-soluzzjoni ta' Benlysta għal frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Armi s-soluzzjoni jekk jiġi osservat xi frak jew telf ta' kulur.

Il-hin totali mir-rikostituzzjoni ta' Benlysta għat-tlestija tal-infużjoni ma jridx jiehu aktar minn 8 sigħat.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' 400 mg għall-infużjoni

Rikostituzzjoni

Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandhom isiru f'kundizzjonijiet aseptiċi.

Halli bejn 10 sa 15-il minuta biex il-kunjett jishon sat-temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C).

Huwa rakkomandat li tintuża labra b'gejg ta' 21-25 meta jittaqqab it-tapp tal-kunjett għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Il-kunjett ta' 400 mg ta' belimumab li jintuża darba biss huwa rrikostitwit b'4.8 mL ta' ilma għall-injezzjoni biex jagħti konċentrazzjoni finali ta' 80 mg/mL belimumab.

Il-fluss tal-ilma għall-injezzjoni jehtieg li jigi mmirat lejn il-ġenb tal-kunjett biex inaqas kemm jista' jkun ir-ragħwa. Dawwar il-kontenut tal-kunjett bil-mod għal 60 sekonda. Halli l-kunjett joqgħod f'temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C) waqt ir-rikostituzzjoni, filwaqt li ddawwar il-kontenut tal-kunjett bil-mod għal 60 sekonda kull 5 minuti sakemm it-trab jinħall. Thawdux. Ir-rikostituzzjoni tipikament tittlesta fi żmien 10 sa 15 il-minuta wara li jkun żdied l-ilma, iżda tista' tiehu sa 30 minuta.

Ipproteġi s-soluzzjoni rrikostitwita mid-dawl tax-xemx.

Jekk jintuża apparat mekkaniku ta' rikostituzzjoni biex jirrikostitwixxi Benlysta dan ma jridx jaqbeż il-500 rpm u l-kontenut tal-kunjett ma jridx jiddawwar għal aktar minn 30 minuta.

Ladarba r-rikostituzzjoni tittlesta, is-soluzzjoni għandha tkun tkangi u mingħajr kulur sa safra ċara u mingħajr frak. B'żiejaq żgħir tal-arja, madankollu, huma mistennija u huma aċċettabbli.

Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' 5 mL (li jikkorrispondi għal 400 mg ta' belimumab) jista' jingibed minn kull kunjett.

Dilwizzjoni

Il-prodott mediċinali rrikostitwit huwa ddilwit sa 250 mL b'soluzzjoni għall-infuzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew ta' Lactated Ringer.

Soluzzjonijiet ta' 5 % glucose minn ġol-vina mhumie x kumpatibbli ma' Benlysta u m'għandhomx jintużaw.

Minn borża jew flixxun tal-infuzjoni ta' 250 mL ta' soluzzjoni għall-infuzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew ta' Lactated Ringer iġbed u armi volum daqs il-volum tas-soluzzjoni rrikostitwita ta' Benlysta meħtieġa għad-doża tal-pazjent. Imbagħad žid il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rrikostitwita ta' Benlysta fil-borża jew fil-flixxun tal-infuzjoni. Aqleb il-borża jew il-flixxun tal-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni. Kwalunkwe soluzzjoni fil-kunjetti mhux użata għandha tintrema.

Ifli s-soluzzjoni ta' Benlysta għal frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Armi s-soluzzjoni jekk jigi osservat xi frak jew telf ta' kulur.

Il-hin totali mir-rikostituzzjoni ta' Benlysta għat-tlestija tal-infuzjoni ma jridx jiehu aktar minn to 8 sigħat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Benlysta jingħata bħala infużjoni fuq perijodu ta' siegħa.

Benlysta ma jridx jingħata bħala infużjoni mill-istess pajp tad-dripp flimkien ma' sustanzi oħra. Ma saru l-ebda studji dwar kompatibbiltà fiżika jew bijokimika biex jigi evalwat l-għoti ta' Benlysta flimkien ma' sustanzi oħra.

Ma kienu osservati l-ebda inkompatibilitajiet bejn Benlysta u boroż tal-polyvinylchloride jew polyolefin.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

L-Irlanda

8. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/001 1 kunjett – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 kunjett – 400 mg

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Lulju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET JEW REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Small Scale Manufacturing (SSM) Facility
9910 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
L-Istati Uniti tal-Amerika

JEW

Human Genome Sciences, Inc.
Belward Large Scale Manufacturing (LSM) Facility
9911 Belward Campus Drive
Rockville, MD 20850
L-Istati Uniti tal-Amerika

JEW

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET JEW REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprovdi wkoll rapport ta' <i>data</i> fuq perjodu ta' żmien twil f'reġistru ta' sigurtà kkontrollat fejn il-pazjenti kollha jiġu segwiti għal perjodu minimu ta' 5 snin, ibbażat fuq protokoll mifthiem mas-CHMP. Ir-reġistru ta' sigurtà jkun jevalwa l-inċidenza ta' mwiet minn kull kawża u każijiet avversi ta' interess speċjali f'pazjenti b'lupus erythematosus sistemiku. Dawn il-każijiet avversi ta' interess speċjali jinkludu infezzjonijiet serji (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi u PML), każijiet psikjatriċi serji magħżula, u mard malinn (li jinkludi kanċer tal-ġilda li mhux melanoma).	28 ta' Frar 2026

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA – PINNA(PINEN) MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
belimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg belimumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: arginine hydrochloride, histidine, histidine monohydrochloride, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest.

pinna 1 mimlija għal-lest.

4 pinen mimlijin għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-gilda.
Qiegħed biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

AGHFAS HAWN BIEK TIFTAĦ

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/003 1 pinna mimlija għal-lest
EU/1/11/700/004 4 pinen mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pinna benlysta

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – Pakkett multiplu li fih 12-il pinna mimlija għal-lest (3 pakketti ta' 4 pinen mimlija għal-lest)- bil-kaxxa blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest
belimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg belimumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: arginine hydrochloride, histidine, histidine monohydrochloride, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest.

Pakkett multiplu: 12-il pinna mimlija għal-lest (3 kartuni ta' 4 pinen mimlija għal-lest).
Tbighux separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-gilda.
Qiegħed biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pinna benlysta

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA —PINNA MIMLIJA GHAL-LEST- Pakkett multiplu li fih 12-il pinna mimlijin għal-lest (3 pakketti ta' 4 pinen mimlijin għal-lest)-mingħajr il-kaxxa blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest
belimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg belimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Arginine hydrochloride, histidine, histidine monohydrochloride, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest.

4 pinen mimlijin għal-lest. Komponent ta' pakkett multiplu.
Tbighux separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-gilda.
Qiegħed biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pinna benlysta.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Benlysta 200 mg injezzjoni

belimumab

SC

Taht il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA – SIRINGA(I) MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
belimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg belimumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Arginine hydrochloride, histidine, histidine monohydrochloride, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall- injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

Siringa 1 mimlija għal-lest.

4 siringi mimlijin għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-gilda.
Qiegħed biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

AGHFAS HAWN BIEK TIFTAĦ

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ,
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/006 siringa 1 mimlija għal-lest
EU/1/11/700/007 4 siringi mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

siringa benlysta

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Benlysta 200 mg

belimumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA-KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
belimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 120 mg belimumab (80 mg/mL wara r-rikostituzzjoni)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Citric acid monohydrate (E 330), sodium citrate (E 331), sucrose, polysorbate 80 (E 433)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jingħata bhala infużjoni fil-vina wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Qiegħed biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

belimumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

120 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA-KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
belimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 400 mg belimumab (80 mg/mL wara r-rikostituzzjoni)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Citric acid monohydrate (E 330), sodium citrate (E 331), sucrose, polysorbate 80 (E 433)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jingħata bhala infużjoni fil-vina wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Qiegħed biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-frیża.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/700/002

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

belimumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

400 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest belimumab

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Benlysta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Benlysta
3. Kif jintuża Benlysta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Benlysta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
Istruzzjonijiet pass b'pass biex tuża l-pinna mimlija għal-lest

1. X'inhum Benlysta u għalxiex jintuża

Benlysta bħala injezzjoni taħt il-ġilda hija medicina li tintuża għat-trattament ta' lupus (lupus erythematosus sistemiku, SLE) fl-adulti (ta' 18-il sena u akbar) u fit-tfal (b'età ta' 5 snin sa taħt it-18-il sena u li jiżnu tal-anqas 15-il kg) li l-marda tagħhom għadha attiva ħafna minkejja kura standard. Benlysta jintuża wkoll flimkien ma' medicini oħra għat-trattament ta' adulti (b'età ta' 18-il sena u akbar) b'nefrite tal-lupus attiva (infjammazzjoni tal-kliwi relatata mal-lupus).

Lupus hija marda li fiha s-sistema immuni (is-sistema li tiġġieled l-infezzjonijiet) tattakka ċ-ċelluli u t-tessuti tiegħek stess, b'hekk tikkawża infjammazzjoni u ħsara fl-organi. Hija tista' taffettwa kważi kull organu tal-ġisem, u huwa maħsub li tinvolvi tipi ta' ċelluli tad-demem bojod imsejha *ċelluli B*.

Benlysta fih **belimumab** (*antikorp monoklonali*). Huwa jnaqqas in-numru ta' ċelluli B fid-demem tiegħek billi jimblokka l-azzjoni ta' BLyS, proteina li tgħin iċ-ċelluli B jgħixu aktar fit-tul u tinstab f'livelli għoljin f'persuni li għandhom il-lupus.

Inti se tingħata Benlysta kif ukoll it-trattament tiegħek tas-soltu għal lupus.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benlysta

Tużax Benlysta

- jekk inti **allergiku** għal belimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk dan japplikax għalik.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Benlysta:

- jekk inti għandek **infezzjoni** attwali jew li ilha fuqek żmien twil jew jekk inti spiss jaqbdok infezzjonijiet. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata Benlysta
- jekk inti qed tippjana li **titlaqqam** jew jekk tlaqqamt f' dawn l-aħħar 30 jum. Ċerti tipi ta' tilqim m'għandhomx jingħataw eżatt qabel jew waqt it-trattament b' Benlysta
- jekk il-lupus tiegħek qed jaffettwalek **is-sistema nervuża**
- **jekk għandek l-HIV** jew livelli ta' **immunoglobulini baxxi**.
- jekk għandek, jew kellek, **l-epatite B** jew **Ċ**
- jekk kellek **trapjant ta' organu**, jew **trapjant tal-mudullun tal-ghadam** jew **taċ-ċelluli stem**
- jekk kellek **kanċer**
- jekk qatt żviluppajt **raxx sever fil-ġilda** jew **titqaxxarlek il-ġilda**, **bl-infafet u/jew feriti fil-halq** wara li użajt Benlysta.

➔ **Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tistax tapplika għalik.**

Depressjoni u suwiċidju

Kien hemm rapporti ta' depressjoni, ħsibijiet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt il-trattament b' Benlysta. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek storja ta' dawn il-kondizzjonijiet. Jekk tesperjenza sintomi godda jew li jiggravaw fi kwalunkwe hin:

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih.**

Jekk thossok dipress/a jew ikollok ħsibijiet li twegġa' lilek innifsek jew li tagħmel suwiċidju, jaf issibha ta' għajnnu li tghid lil qarib jew ħabib tal-qalb u itlobhom jaqraw dan il-fuljett. Tista' titlobhom biex jgħidulek jekk ikunu inkwetati dwar tibdiliet fil-burdata jew fl-imgħiba tiegħek.

Reazzjonijiet severi fil-ġilda

Is-sindromu Stevens-Johnson u n-nekroliżi epidermali tossika ġew irrapportati f' assoċjazzjoni mat-trattament b' Benlysta.

➔ **Waqqaf l-użu ta' Benlysta u fittex għajnnu medika minnufih jekk tinduna b' kwalunkwe mis-sintomi deskritti f' sezzjoni 4.**

Oqghod attent għal sintomi importanti

In-nies li jkunu qed jieħdu mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tagħhom jistgħu jkunu f' riskju akbar li jkollhom l-infezzjonijiet, inkluż infezzjoni tal-moħħ rari iżda serja imsejha *leukoencefalopatija multifokali progressiva* (PML).

➔ **Aqra l-informazzjoni 'Riskju miżjud ta' infezzjoni fil-moħħ' f' sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' din il-mediċina, inti u l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandkom tirreġistraw in-numru tal-lott ta' Benlysta. Huwa rakkomandat li tiehu nota ta' din l-informazzjoni f' każ li tintalab minnek fil-futur.

Tfal u adolexxenti

Il-pinna mimlija għal-lest ta' Benlysta bħala injezzjoni minn taħt il-ġilda mhijiex qegħda biex tintuża fi tfal b'età ta' anqas minn 5 snin jew li jiżnu anqas minn 15-il kg għat-trattament ta' SLE.

Il-pinna mimlija għal-lest ta' Benlysta bħala injezzjoni minn taħt il-ġilda mhijiex qegħda biex tintuża fi tfal jew adolexxenti ta' anqas minn 18-il sena għat-trattament ta' nefrite tal-lupus.

Mediċini oħra u Benlysta

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B' mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi ttrattat/a b' mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek, li jinkludu kwalunkwe mediċina li taffettwa ċ-ċelluli B tiegħek (għat-trattament tal-kanċer jew ta' mard infjammatorju).

L-użu ta' mediċini bhal dawn flimkien ma' Benlysta jista' jagħmel lis-sistema immuni tiegħek inqas effettiva. Dan jista' jżid ir-riskju li jkollok infezzjoni serja.

Tqala u treddigh

Kontraċezzjoni għal nisa li jistgħu jinqabdu tqal

- **Uża metodu ta' kontraċezzjoni effettiv** waqt li tkun qeda tiġi ttrattata b'Benlysta u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

Benlysta mhux soltu jkun rrakkomandat jekk inti tkun tqila.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila**, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk inti tistax tinghata Benlysta.
- **Jekk inti tinqabad tqila** waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Benlysta, għid lit-tabib tiegħek.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tredda'. X'aktarx li Benlysta jista' jgħaddi għalib tas-sider. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk inti għandekx twaqqaf it-trattament b'Benlysta waqt li qed tredda' jew jekk għandekx twaqqaf it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Benlysta jista' jkollu effetti sekondarji li jistgħu jagħmluk inqas kapaċi biex issuq jew thaddem magni.

Benlysta fih polysorbate 80

Din il-mediċina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 80 f'kull pinna mimlija għal-lest. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandhom xi allergiji magħrufa.

Benlysta fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, għalhekk huwa essenzjalment 'mingħajr sodium'.

3. Kif jintuża Benlysta

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Benlysta jrid jiġi injettat taħt il-ġilda tiegħek skont l-iskeda li ordnalek it-tabib tiegħek.

Kemm għandek tuża

Lupus erythematosus sistemiku

Adulti

Id-doża rakkomandata hija 200 mg (kontenut kollu ta' pinna waħda) darba fil-ġimgħa.

Adolexxenti u tfal ta' 5 snin u akbar

Id-doża rakkomandata għall-adolexxenti u t-tfal ta' 5 snin u akbar hija bbażata fuq il-piż kif muri taħt:

Piż tal-ġisem	Doża rakkomandata
50 kg jew aktar	200 mg (kontenut kollu ta' pinna waħda) darba fil-ġimgħa

30 kg sa inqas minn 50 kg	200 mg (kontenut kollu ta' pinna wahda) darba kull 10 ijiem
15-il kg sa anqas minn 30 kg	200 mg (kontenut kollu ta' pinna wahda) darba kull ġimagħtejn

Nefrite tal-lupus

Adulti biss

Id-doża rakkomandata tista' tvarja. It-tabib tiegħek se jippreskrivi d-doża korretta għalik, li tista' tkun jew:

- doża ta' 200 mg (il-kontenut kollu ta' pinna wahda) darba fil-ġimgħa.
jew
- doża ta' 400 mg (il-kontenut kollu ta' żewġ pinen f'jum wiehed) darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat.
Wara dan, id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg (il-kontenut kollu ta' pinna wahda) darba fil-ġimgħa.

Jekk tixtieq tibdel il-jum tad-dożaġġ tiegħek

Hu doża fil-jum il-ġdid (anke jekk iż-żmien mill-aħħar doża tiegħek ikun inqas mis-soltu). Kompli bl-iskeda l-ġdida minn dak il-jum.

L-injezzjoni ta' Benlysta

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jurik jew lill-persuna li tiegħu hsiebek kif tinjetta Benlysta. L-ewwel injezzjoni tiegħek b'Benlysta pinna mimlija għal-lest se tiġi sorveljata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Wara li tkun tharriġt kif tuża l-pinna, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jiddeċiedi li int tista' tagħti l-injezzjoni lilek innifsek, jew li l-persuna li tiegħu hsiebek tista' tagħtihielek. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jgħidlek ukoll x'sinjali u x'sintomi għandek toqghod attent għalihom meta tuża Benlysta, minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet allergiċi serji (ara "*Reazzjonijiet allergiċi*" f'sezzjoni 4).

Għal tfal taħt l-età ta' 10 snin, il-pinna mimlija għal-lest ta' Benlysta trid tiġi injettata minn tabib, infermier, jew persuna li tiegħu hsieb il-pazjent li hija mħarrġa.

Inti tinjetta Benlysta taħt il-ġilda tiegħek fil-parti tal-istonku tiegħek (l-addome) jew fil-parti ta' fuq tas-sieq (il-koxxa).

L-injezzjoni taħt il-ġilda ta' Benlysta m'għandhiex tiġi injettata ġo vina (*b'mod intravenuż*).

L-istruzzjonijiet dwar kif tuża l-pinna mimlija għal-lest qed jingħataw fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuża Benlysta aktar milli support

Jekk jiġri dan, ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament, li se jimmonitorjak għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji, u jittrattaw dawn is-sintomi, jekk ikun meħtieġ. Jekk hu possibbli, urihom il-pakkett, jew dan il-fuljett.

Jekk tinsa tuża Benlysta

Injetta d-doża maqbuża hekk kif tiftakar. Kompli bl-iskeda tal-ġimgħa normali tiegħek jew ibda skeda tal-ġimgħa ġdida mill-jum li tinjetta d-doża maqbuża.

Jekk tinduna li tkun qbiżt doża meta tkun wasalt għad-doża li jmiss, injetta id-doża kif ippjanat.

Il-waqfien tat-trattament b'Benlysta

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn tiegħaf tuża Benlysta.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqqaf l-użu ta' Benlysta u fittex għajnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni severa fil-ġilda:

- irqajja' homor fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, l-irqajja' humu makuli b'forma ta' bersall jew tondi, hafna drabi b'infafet fin-nofs, il-ġilda titqaxxar, ulċeri fil-halq, fil-gerżuma, fl-immieher, fuq il-ġenitali u fl-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet severi fil-ġilda jistgħu jkunu ippreċeduti minn deni u sintomi li jixbhu dawk tal-influenza (sindromu ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika). Dawn l-effetti sekondarji ġew irrapportati b'frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Reazzjonijiet allerġiċi — fittex għajnuna medika immedjatament

Benlysta jista' jikkawża reazzjoni għall-injezzjoni, jew reazzjoni allerġika (*sensittività eċċessiva*).

Dawn huma effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10). Xi kultant jistgħu jkunu qawwija (mhux komuni, jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100), u jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja. Dawn ir-reazzjonijiet qawwija huma aktar probabbli li jseħhu fil-jum tal-ewwel jew it-tieni trattament tiegħek b'Benlysta, iżda jistgħu jittardjaw u jseħhu diversi granet wara.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih, jew mur id-Dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar tiegħek, jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni allerġika jew relatata mal-injezzjoni:

- nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-halq jew tal-ilsien
- tharhir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs
- raxx
- għoqiedi bbuzzati u bil-ħakk jew horriqija.

F'każijiet rari, jistgħu jseħhu wkoll reazzjonijiet inqas qawwija għal Benlysta li jittardjaw, ġeneralment 5-10 ijiem wara injezzjoni.

Dawn jinkludu sintomi bħal raxx, thossok imdardar/ra, gheja, uġiġ fil-muskoli, uġiġ ta' ras, jew nefha fil-wiċċ.

Jekk tesperjenza dawn is-sintomi, b'mod partikolari jekk ikollok tnejn jew aktar minnhom flimkien:

➔ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.**

Infezzjonijiet

Benlysta jista' jagħmlek aktar suxxettibbli li jkollok infezzjonijiet, inkluż infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina u fil-pajpijiet tan-nifs. Dawn huma komuni hafna u jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi u b'mod mhux komuni jwasslu għall-mewt.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi ta' infezzjoni:

- deni u/jew tertir ta' bard
- sogħla, problemi bin-nifs
- dijarea, rimettar
- sensazzjoni ta' hruq waqt li tgħaddi l-awrina; tgħaddi l-awrina ta' spiss
- ġilda shuna, hamra jew bl-uġiġ jew selhiet fuq il-ġisem tiegħek.

➔ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament.**

Depressjoni u suwiċidju

Kien hemm rapporti ta' depressjoni, ħsibijiet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt it-trattament b'Benlysta. Id-depressjoni tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 persuni, il-ħsibijiet suwiċidali u t-tentattivi ta' suwiċidju jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna. Jekk thossok dipress/a, għandek ħsibijiet li twegġa' lilek innifsek jew ħsibijiet oħra li qed jagħmluk anzjuż/a, jew jekk inti dipress/a u tinnota li thossok aghar jew tiżviluppa sintomi godda:

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih.**

Riskju miżjud ta' infezzjoni fil-mohħ

Mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek, bħal Benlysta, jistgħu jpoġġuk f'riskju oġġla li jkollok infezzjoni fil-mohħ rari iżda serja u ta' periklu għall-hajja li tissejjaħ *leukoencefalopatija multifokali progressiva* (PML -*progressive multifocal leukoencephalopathy*).

Is-sintomi ta' PML jinkludu:

- telf tal-memorja
- problemi biex taħseb
- diffikultà biex titkellem jew timxi
- telf tal-vista.

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi, jew problemi simili li jdumu diversi jiem.

Jekk diġà kellek dawn is-sintomi qabel bdejt it-trattament b'Benlysta:

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk tinnota xi tibdil f'dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji possibbli ohra:

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (*ara 'Infezzjonijiet' hawn fuq*).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- temperatura għolja jew deni
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, pereżempju: raxx, ħmura, ħakk jew nefha tal-ġilda fejn injettajt Benlysta
- ponot jikluk u mqabbżin (ħorriqija), raxx tal-ġilda
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (jista' jidher fit-testijiet tad-demmm)
- infezzjoni fl-imnieher, fil-ġriżmejn, jew fl-istonku
- uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn
- emigranja
- thossok ma tiflaħx, dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Benlysta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Benlysta pinna mimlija għal-lest waħda tista' tinhażen f'temperatura ambjentali (sa 25°C) għal massimu ta' 12-il siegħa – diment li tiġi protetta mid-dawl. Ladarba tinhareġ mill-friġġ, il-pinna **għandha tintuża fi żmien 12-il siegħa jew tintrema**.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Benlysta

Is-sustanza attiva hija belimumab.

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg ta' belimumab.

Is-sustanzi l-oħra huma arginine hydrochloride, histidine, histidine monohydrochloride, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, ilma għall-injezzjoni. Ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar polysorbate 80 u l-kontenut ta' sodium.

Kif jidher Benlysta u l-kontenut tal-pakkett

Benlysta jiġi bħala soluzzjoni ta' 1 mL minn bla kulur sa xi ftit safranija f'pinna mimlija għal-lest li tintuża darba.

Jiġi f'pakketti ta' pinna 1 jew 4 pinen mimlijin għal-lest f'kull pakkett u pakkett multiplu li jkun fih 12-il pinna mimlija għal-lest (3 pakketti ta' 4 pinen mimlijin għal-lest).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

Istruzzjonijiet pass b'pass biex tuża l-pinna mimlija għal-lest

Darba fil-ġimgħa: għall-adulti, u għal tfal b'età ta' 5 snin sa taħt it-18-il sena u li jiżnu 50 kg jew aktar.

Darba kull 10 ijiem: għal tfal b'età ta' 5 snin sa taħt it-18-il sena u li jiżnu 30 kg sa inqas minn 50 kg.

Darba kull ġimagħtejn: għal tfal b'età ta' 5 snin sa taħt it-18-il sena u li jiżnu 15-il kg sa anqas minn 30 kg.

Aqra dawn is-sezzjonijiet l-ewwel

Segwi dawn l-istruzzjonijiet dwar kif tuża l-pinna mimlija għal-lest kif suppost. In-nuqqas li ssegwi dawn l-istruzzjonijiet jista' jaffettwa l-funzjoni t-tajba tal-pinna mimlija għal-lest. Int se jkollok b'żonn ukoll tirċievi taħriġ dwar kif tuża l-pinna mimlija għal-lest.

Benlysta huwa għal użu **taħt il-ġilda biss** (*taħt il-ġilda*).

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' din il-medicina, inti u l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandkom tirreġistraw in-numru tal-lott ta' Benlysta. Huwa rakkomandat li tiehu nota ta' din l-informazzjoni f'każ li tintalab minnek fil-futur.

Hażna

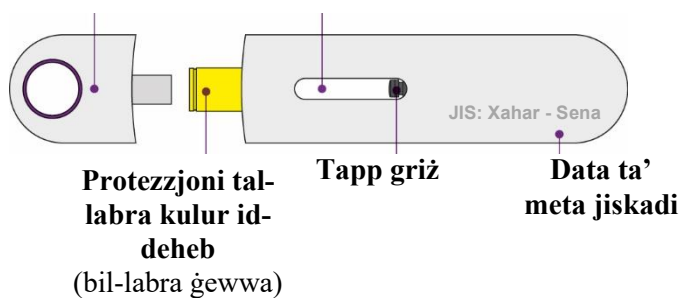
- Żommu fi friġġ sa 30 minuta qabel l-użu.
- Żommu fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.
- Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Żomm 'il bogħod mis-shana u d-dawl tax-xemx.
- **Tagħmlux** fil-friża. Jekk il-pinna giet iffriżata, **tużax il-pinna** anke jekk tinżel il-friża.
- **Tużahx** u **terġax** tpoġġih lura fil-friġġ jekk jithalla barra f'temperatura ambjentali għal aktar minn 12-il siegħa.

Twissijiet

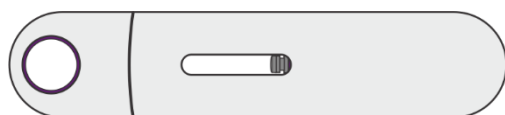
- Il-pinna mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss imbagħad tintrema.
- **Taqsmax** il-pinna mimlija għal-lest tiegħek ta' Benlysta ma' persuna oħra.
- **Thawdux.**
- **Tużahx** jekk jaqa' fuq wiċċ iebes.
- **Tnehhix** l-għatu b'ċirku sa qabel eżatt l-injezzjoni.

Il-partijiet ta' Benlysta pinna mimlija għal-lest

Għatu	Tieqa minn fejn
b'ċirku	tara



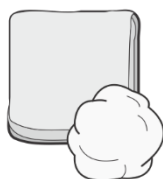
Provvisti li għandek bżonn għall-injezzjoni



Benlysta pinna mimlija għal-lest



Swob bl-alkoħol
(mhux inkluzja)



Garża jew biċċa tajjar
(mhux inkluzja)

1. Iġbor u ċċekkja l-provvisti

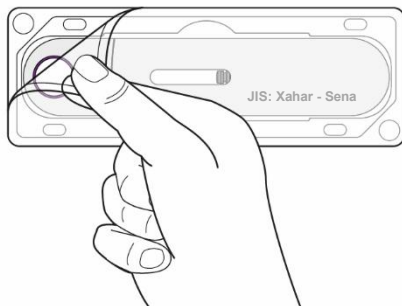
Iġbor il-provvisti

- Ohroġ trej issiġillat wiehed li fih pinna mimlija għal-lest mill-frigġ.
- Poġġi l-pinen mimlijin għal-lest li jkun għad fadal lura fil-frigġ.
- Sib wiċċ komdu, imdawwal sew u nadif u poġġi l-provvisti li ġejjin fejn tista' tilhaqhom:
 - Benlysta pinna mimlija għal-lest
 - swab tal-alkoħol (mhux inkluzja fil-pakkett)
 - garża jew biċċa tajjar (mhux inkluzi fil-pakkett)
 - kontenitur b'għatu li jingħalaq sew għar-rimi tal-pinna (mhux inkluz fil-pakkett).
- **Tagħtix** l-injezzjoni jekk m'għandekx il-provvisti kollha mnizzlin.

Ohroġ il-pinna mimlija għal-lest

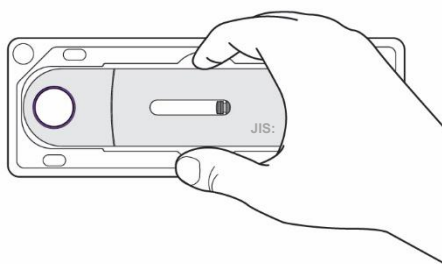
- Qaxxar ir-rita mill-kantuniera tat-trej. (Figura 1)

Figura 1



- Waqt li taqbad il-pinna mimlija għal-lest min-nofs (qrib it-tieqa minn fejn tara), oħroġ il-pinna mimlija għal-lest b'attenzjoni minn ġot-trej. (Figura 2)

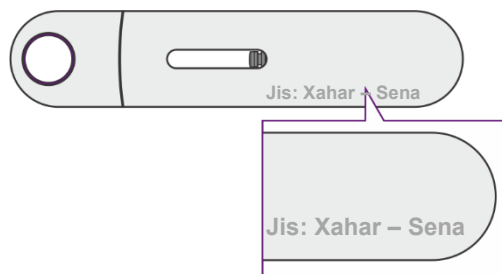
Figura 2



Iċċekkja d-data ta' skadenza

- Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-pinna mimlija għal-lest. (Figura 3)

Figura 3



- Tuzahix jekk għaddiet id-data ta' skadenza.

2. Ipprepara u spezzjona l-pinna mimlija għal-lest

Halliha tiġi għal temperatura ambjentali

- Halli l-pinna toqgħod f'temperatura ambjentali għal 30 minuta. (*Figura 4*) L-injezzjoni ta' Benlysta kiesha tista' tiegħu aktar fit-tul u tista' tkun skomda.

Figura 4

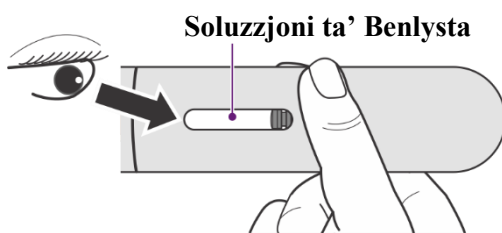


- **Issaħħanx** il-pinna b'xi mod ieħor. Per eżempju, issaħħhanhiex go microwave, f'ilma shun jew direttament fid-dawl tax-xemx.
- **Tneħħix** l-għatu b'ċirku matul dan l-istadju.

Spezzzjona s-soluzzjoni Benlysta

- Hares fit-tieqa ta' spezzjoni sabiex tiċċekkja li s-soluzzjoni Benlysta hija minn bla kulur sa xi ftit safranija fil-kulur. (*Figura 5*)
 - Huwa normali li tara bużżieqa tal-arja waħda jew aktar fis-soluzzjoni.

Figura 5



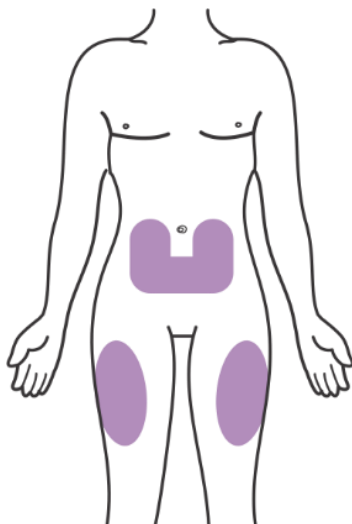
- **Tużahniex** jekk is-soluzzjoni tidher imċajpra, skulurata jew ikollha l-partikuli.

3. Aghżel sit tal-injezzjoni u naddfu

Aghżel is-sit tal-injezzjoni

- Aghżel sit tal-injezzjoni (addome jew koxxa) kif jidher f'*Figura 6*.

Figura 6

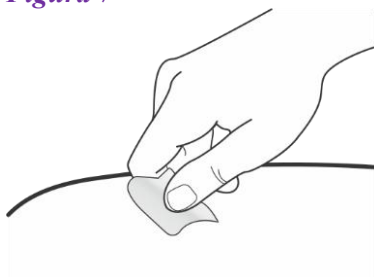


- Jekk ikollok bżonn 2 injezzjonijiet biex tiehu d-doża kollha tiegħek, halli mill-inqas 5 ċm (2 pulzjeri) bejn kull injezzjoni jekk tuża l-istess sit.
- **Tinjettax** l-istess sit eżatt kull darba. Dan sabiex tevita milli tibbies il-ġilda.
- **Tinjettax** f'partijiet fejn il-ġilda tkun ratba, imbengla, ħamra jew iebsa.
- **Tinjettax** sa 5 ċm (2 pulzjeri) miż-żokra.

Naddaf is-sit tal-injezzjoni

- Aħsel idejk.
- Naddaf is-sit tal-injezzjoni billi timshu bi swab tal-alkoħol (*Figura 7*). Halli l-ġilda tinxef waħidha.

Figura 7



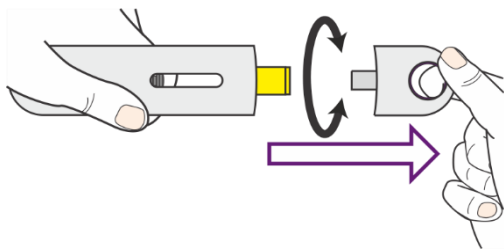
- **Terġax tmiss** din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

4. Ipprepara għall-injezzjoni

Nehhi l-ghatu b'ċirku

- **Tnehhix** l-ghatu b'ċirku sa eżatt qabel ma tagħti l-injezzjoni.
- Nehhi l-ghatu b'ċirku billi tiġbdu jew iddawru. L-ghatu b'ċirku jista' jiddawwar skont l-arloġġ jew kontra l-arloġġ. (*Figura 8*)

Figura 8

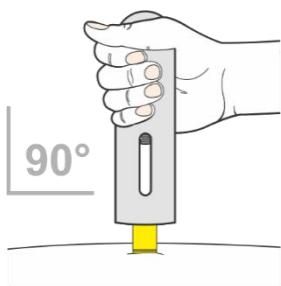


- **Tpoġġix** l-ġhatu b'ċirku lura fuq il-pinna.

Ippożizzjona l-pinna

- Żomm il-pinna b'mod komdu sabiex tkun tista' tara t-tieqa ta' spezzjoni. Dan huwa importanti sabiex tkun tista' tikkonferma doża sħiħa. (Figura 9)

Figura 9



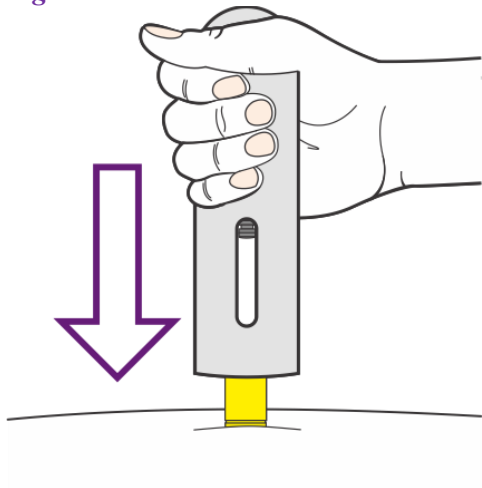
- Jekk ikun hemm bżonn, żomm is-sit tal-injezzjoni sod billi tiġbed jew iġġebbed il-ġilda.
- Ippożizzjona l-pinna eżatt fuq is-sit tal-injezzjoni (f'angolu ta' 90). Żgura li l-protezzjoni tal-labru kulur id-deheb tkun ċatta fuq il-ġilda.

5. Injetta Benlysta u spezzjona

Ibda l-injezzjoni

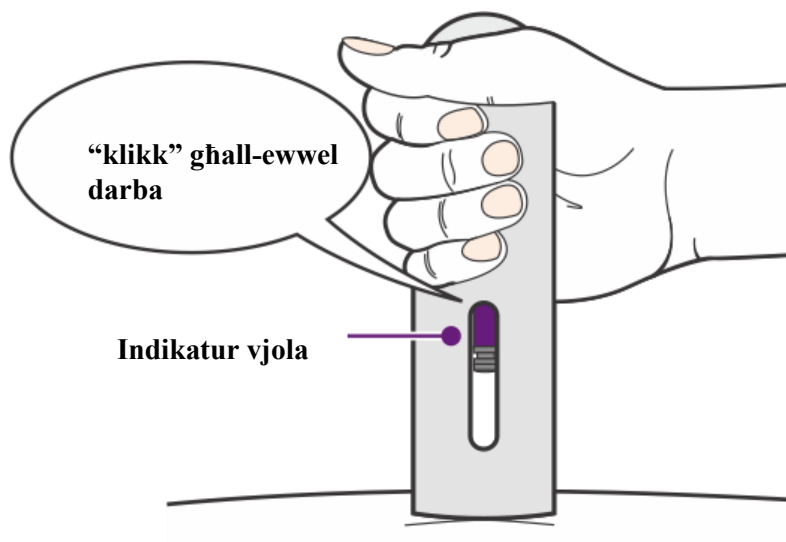
- Aghfas il-pinna sod 'l isfel fuq is-sit tal-injezzjoni u żommha f'postha. (Figura 10)
 - Dan se jdahħal il-labru u jibda l-injezzjoni.

Figura 10



- Jaf tisma' "klikk" għall-ewwel darba fil-bidu tal-injezzjoni. Se tara l-indikatur vjola jibda jiċċaqlaq mit-tieqa ta' spezzjoni. (Figura 11)

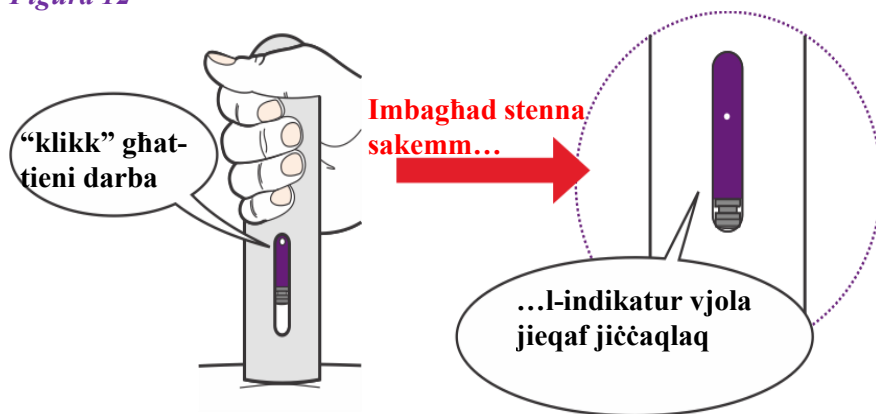
Figura 11



Lesti l-injezzjoni

- Kompli żomm il-pinna 'l isfel sakemm l-indikatur vjola jkun waqaf jiċċaqlaq.
- Jaf tisma' "klikk" għat-tieni darba ftit sekondi qabel l-indikatur vjola jiegħaf jiċċaqlaq. (Figure 12)

Figura 12



- L-injezzjoni tista' tiehu sa 15-il sekonda biex titlesta.
- Meta l-injezzjoni tkun lesta, neħhi l-pinna mis-sit tal-injezzjoni.

Ifli l-post tal-injezzjoni

Jaf ikun hemm ammont żgħir ta' demm fil-post tal-injezzjoni.

- Jekk ikun hemm bżonn, aghfas tajjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni.
- **Toghroxx** il-post tal-injezzjoni.

6. Armi l-pinna użata

Armi l-pinna użata

- **Tpoġġix** l-ġhatu b'ċirku lura fuq il-pinna.
- Armi l-pinna użata u l-ġhatu f'kontenitur b'ġhatu li jingħalaq sew.
- Staqsi lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek għal istruzzjonijiet dwar kif tarmi kif xieraq pinna użata jew kontenitur ta' pinen użati.
- **Tirriċiklax** jew tarmi l-pinna użata, jew il-kontenitur ta' pinen użati, fi skart domestiku.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Benlysta 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest belimumab

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Benlysta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Benlysta
3. Kif jintuża Benlysta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Benlysta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
Istruzzjonijiet pass b'pass biex tuża s-siringa mimlija għal-lest

1. X'inhum Benlysta u għalxiex jintuża

Benlysta bħala injezzjoni taħt il-ġilda hija medicina li tintuża għat-trattament ta' lupus (lupus erythematosus sistemiku, SLE) fl-adulti (ta' 18-il sena u akbar) li l-marda tagħhom għadha attiva ħafna minkejja kura standard. Benlysta jintuża wkoll flimkien ma' medicini oħra għat-trattament ta' adulti (b'età ta' 18-il sena u akbar) b'nefrite tal-lupus attiva (infjammazzjoni tal-kliwi relatata mal-lupus).

Lupus hija marda li fiha s-sistema immuni (is-sistema li tiġġieled l-infezzjonijiet) tattakka ċ-ċelluli u t-tessuti tiegħek stess, b'hekk tikkawża infjammazzjoni u ħsara fl-organi. Hija tista' taffettwa kważi kull organu tal-ġisem, u huwa maħsub li tinvolvi tipi ta' ċelluli tad-demm bojod imsejha *ċelluli B*.

Benlysta fih **belimumab** (*antikorp monoklonali*). Huwa jnaqqas in-numru ta' ċelluli B fid-demm tiegħek billi jimblokka l-azzjoni ta' B_{LYS}, proteina li tgħin iċ-ċelluli B jgħixu aktar fit-tul u tinstab f'livelli għoljin f'persuni li għandhom il-lupus.

Inti se tingħata Benlysta kif ukoll it-trattament tiegħek tas-soltu għal lupus.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benlysta

Tużax Benlysta

- jekk inti **allergiku** għal belimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk dan japplikax għalik.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tuża Benlysta:

- jekk inti għandek **infezzjoni** attwali jew li ilha fuqek żmien twil jew jekk inti spiss jaqbdur infezzjonijiet. It-tabib tieghek jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata Benlysta
- jekk inti qed tippjana li **titlaqqam** jew jekk tlaqqamt f'dawn l-aħħar 30 jum. Ċerti tipi ta' tilqim m'għandhomx jingħataw eżatt qabel jew waqt it-trattament b'Benlysta
- jekk il-lupus tieghek qed jaffettwalek **is-sistema nervuża**
- **jekk għandek l-HIV** jew livelli ta' **immunoglobulini baxxi**.
- jekk għandek, jew kellek, **l-epatite B jew Ċ**
- jekk kellek **trapjant ta' organu**, jew **trapjant tal-mudullun tal-ghadam** jew **taċ-ċelluli stem**
- jekk kellek **kanċer**
- jekk qatt żviluppajt **raxx sever fil-ġilda** jew **titqaxxarlek il-ġilda**, **bl-infafet u/jew feriti fil-halq** wara li użajt Benlysta.

➔ **Kellem lit-tabib tieghek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.**

Depressjoni u suwiċidju

Kien hemm rapporti ta' depressjoni, ħsibijiet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt it-trattament b'Benlysta. Għid lit-tabib tieghek jekk għandek storja ta' dawn il-kondizzjonijiet. Jekk tesperjenza sintomi godda jew li jiggravaw fi kwalunkwe ħin:

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew mur fi sptar minnufih.**

Jekk thossok dipress/a jew ikollok ħsibijiet li twegġa' lilek innifsek jew li tagħmel suwiċidju, jaf issibha ta' għajnnuna li tgħid lil qarib jew ħabib tal-qalb u itlobhom jaqraw dan il-fuljett. Tista' titlobhom biex jgħidulek jekk ikunu inkwetati dwar tibdilet fil-burdata jew fl-imgħiba tieghek.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Is-sindromu Stevens-Johnson u n-nekroliżi epidermali tossika ġew irrapportati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'Benlysta.

➔ **Waqqaf l-użu ta' Benlysta u fittex għajnnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe mis-sintomi deskritti f'sezzjoni 4.**

Oqgħot attent għal sintomi importanti

In-nies li jkun qad jiehdu mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tagħhom jistgħu jkun f'riskju akbar li jkollhom l-infezzjonijiet, inkluż infezzjoni tal-moħħ rari iżda serja imsejha *leukoencefalopatija multifokali progressiva* (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

➔ **Aqra l-informazzjoni "Riskju miżjud ta' infezzjoni fil-moħħ" f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' din il-mediċina, inti u l-fornitur tal-kura tas-saħħa tieghek għandkom tirreġistraw in-numru tal-lott ta' Benlysta. Huwa rakkomandat li tiehu nota ta' din l-informazzjoni f'każ li tintalab minnek fil-futur.

Tfal u adolexxenti

Is-siringa mimlija għal-lest ta' Benlysta bħala injezzjoni minn taħt il-ġilda mhijiex qegħda biex tintuża fi tfal jew adolexxenti iżgħar minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Benlysta

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tieghek jekk qed tiġi ttrattat/a b'mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tieghek, li jinkludu kwalunkwe mediċina li taffettwa ċ-ċelluli B tieghek (għat-trattament tal-kanċer jew ta' mard infjammatorju).

L-użu ta' mediċini bħal dawn flimkien ma' Benlysta jista' jagħmel lis-sistema immuni tieghek inqas effettiva. Dan jista' jżid ir-riskju li jkollok infezzjoni serja.

Tqala u treddigh

Kontraċezzjoni għal nisa li jistgħu jinqabdu tqal

- **Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni** waqt li inti qeda tiġi ttrattata b'Benlysta u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

Benlysta mhux soltu jkun rakkomandat jekk inti tkun tqila.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila**, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk inti tistax tinghata Benlysta.
- **Jekk inti tinqabad tqila** waqt li tkun qeda tiġi ttrattata b'Benlysta, għid lit-tabib tiegħek.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tredda'. X'aktarx li Benlysta jista' jgħaddi ġol-halib tas-sider. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk inti għandekx twaqqaf it-trattament b'Benlysta waqt li qeda tredda' jew jekk għandekx twaqqaf it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Benlysta jista' jkollu effetti sekondarji li jistgħu jagħmluk inqas kapaci biex issuq jew thaddem magni.

Benlysta fih polysorbate 80

Din il-medicina fiha 0.1 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji li taf bihom.

Benlysta fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, għalhekk huwa essenzjalment 'minghajr sodium'.

3. Kif jintuza Benlysta

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Benlysta jrid jiġi injettat taht il-ġilda tiegħek fl-istess jum kull ġimgha.

Kemm għandek tuża

Adulti (età ta' 18-il sena u akbar)

Lupus erythematosus sistemiku (SLE)

Id-doża rakkomandata hija 200 mg (kontenut kollu ta' siringa waħda) darba fil-ġimgha.

Nefrite tal-lupus

Id-doża rakkomandata tista' tvarja. It-tabib tiegħek se jippreskrivi d-doża korretta għalik, li tista' tkun jew:

- doża ta' 200 mg (il-kontenut kollu ta' siringa waħda) darba fil-ġimgha.

jew

- doża ta' 400 mg (il-kontenut kollu ta' żewġ siringi f'jum wiehed) darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Wara dan, id-doża rakkomandata hija ta' 200 mg (il-kontenut kollu ta' siringa waħda) darba fil-ġimgħa.

Jekk tixtieq tibdel il-jum tad-dożagġ tiegħek

Hu doża fil-jum il-ġdid (anke jekk ikun inqas minn ġimgħa mill-aħħar doża tiegħek). Kompli bl-iskeda fil-ġimgħa ġdida minn dak il-jum.

L-injezzjoni ta' Benlysta

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jurik jew lill-persuna li tiegħu hsiebek kif injetta Benlysta. L-ewwel injezzjoni tiegħek b'Benlysta siringa mimlija għal-lest se tiġi sorveljata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Wara li tkun tharriġt kif tuża s-siringa, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jiddeċiedi li int tista' tagħti l-injezzjoni lilek innifsek, jew li l-persuna li tiegħu hsiebek tista' tagħtihielek. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jgħidlek ukoll x'sinjali u x'sintomi għandek toqgħod attent għalihom meta tuża Benlysta, minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet allergiċi serji (ara "*Reazzjonijiet allergiċi*" f'sezzjoni 4).

Int tinjetta Benlysta taht il-ġilda tiegħek fil-parti tal-istonku tiegħek (l-addome) jew fil-parti ta' fuq tas-sieq (il-koxxa).

L-injezzjoni taht il-ġilda ta' Benlysta m'għandhiex tiġi injettata ġo vina (*b'mod intravenuż*).

L-istruzzjonijiet dwar kif tuża l-pinna mimlija għal-lest qed jingħhataw fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuża Benlysta aktar milli suppost

Jekk jiġri dan, ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament, li se jimmonitorjak għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji, u jittrattaw dawn is-sintomi, jekk ikun meħtieġ. Jekk hu possibbli, urihom il-pakkett, jew dan il-fuljett.

Jekk tinsa tuża Benlysta

Injetta d-doża maqbuża hekk kif tiftakar. Kompli bl-iskeda tal-ġimgħa normali tiegħek jew ibda skeda tal-ġimgħa ġdida mill-jum li tinjetta d-doża maqbuża.

Jekk tinduna li tkun qbiżt doża meta tkun wasalt għad-doża li jmiss, injetta id-doża kif ipplanat.

Il-waqfien tat-trattament b'Benlysta

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn tiegħaf tuża Benlysta.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqfajf l-użu ta' Benlysta u fittex għajnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni severa fil-ġilda:

- irqajja' ħomor fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, l-irqajja' ħumu makuli b'forma ta' bersall jew tondi, ħafna drabi b'infafet fin-nofs, il-ġilda titqaxxar, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fuq il-ġenitali u fl-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet severi fil-ġilda jistgħu jkunu ippreċeduti minn deni u sintomi li jixbhu dawk tal-influenza (sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolizi epidermali tossika). Dawn l-effetti sekondarji ġew irrapportati b'frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Reazzjonijiet allergiċi — fittex għajnuna medika immedjatament

Benlysta jista' jikkawża reazzjoni għall-injezzjoni, jew reazzjoni allergika (*sensittività eċċessiva*).

Dawn huma effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10). Xi kultant jistgħu jkunu qawwija (mhux komuni, jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100), u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Dawn ir-reazzjonijiet qawwija huma aktar probabbli li jseħħu fil-jum tal-ewwel jew it-tieni trattament tiegħek b'Benlysta, iżda jistgħu jittardjaw u jseħħu diversi granet wara.

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek minnufih, jew mur id-Dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar tieghek, jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni allergika jew relatata mal-injezzjoni:

- nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-halq jew tal-ilsien
- tħarhir, diffikultà biex tiegħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs
- raxx
- għoqiedi bbuzzati u bil-hakk jew ħorriqija

F'każijiet rari, jistgħu jseħħu wkoll reazzjonijiet inqas qawwija għal Benlysta li jittardjaw, ġeneralment 5-10 ijiem wara injezzjoni.

Dawn jinkludu sintomi bħal raxx, tħossok imdardar/ra, gheja, uġiġ fil-muskoli, uġiġ ta' ras, jew nefha fil-wiċċ.

Jekk tesperjenza dawn is-sintomi, b'mod partikolari jekk ikollok tnejn jew aktar minnhom flimkien:

➔ **Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek.**

Infezzjonijiet

Benlysta jista' jagħmlek aktar suxxettibbli li jkollok infezzjonijiet, inkluż infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina u fil-pajpijiet tan-nifs. Dawn huma komuni ħafna u jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi u b'mod mhux komuni jwasslu għall-mewt.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi ta' infezzjoni:

- deni u/jew tertir ta' bard
- sogħla, problemi bin-nifs
- diġareja, rimettar
- sensazzjoni ta' hruq waqt li tgħaddi l-awrina; tgħaddi l-awrina ta' spiss
- ġilda shuna, ħamra jew bl-uġiġ jew selhiet fuq il-ġisem tiegħek.

➔ **Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament.**

Depressjoni u suwiċidju

Kien hemm rapporti ta' depressjoni, ħsibijiet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt it-trattament b'Benlysta. Id-depressjoni tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 persuni, il-ħsibijiet suwiċidali u t-tentattivi ta' suwiċidju jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna. Jekk tħossok dipress/a, għandek ħsibijiet li twegġa' lilek innifsek jew ħsibijiet oħra li qed jagħmluk anzjuż/a, jew jekk inti dipress/a u tinnota li tħossok aghar jew tiżviluppa sintomi godda:

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih.**

Riskju miżjud ta' infezzjoni fil-mohħ

Mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek, bħal Benlysta, jistgħu jpoġġuk f'riskju oġġla li jkollok infezzjoni fil-mohħ rari iżda serji u ta' periklu għall-ħajja li tissejjaħ *leukoencefalopatija multifokali progressiva* (PML).

Is-sintomi ta' PML jinkludu:

- telf tal-memorja
- problemi biex taħseb
- diffikultà biex titkellem jew timxi
- telf tal-vista.

➔ **Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi, jew problemi simili li jdumu diversi jiem.

Jekk diġà kellek dawn is-sintomi qabel bdejt it-trattament b'Benlysta:

➔ **Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk tinnota xi tibdil f'dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji possibbli oħra:

Effetti sekondarji komuni ħafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (*ara 'Infezzjonijiet' hawn fuq*).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- temperatura għolja jew deni
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, pereżempju: raxx, ħmura, ħakk jew nefħa tal-ġilda fejn injettajt Benlysta
- ponot jikluk u mqabbżin (ħorriqija), raxx tal-ġilda
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi (jista' jidher fit-testijiet tad-demmi)
- infezzjoni fl-imnieher, fil-ġriżmejn, jew fl-istonku
- uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn
- emigranja
- thossok ma tiflaħx, dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Benlysta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Benlysta siringa mimlija għal-lest waħda tista' tinħażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal massimu ta' 12-il siegħa – diment li tiġi protetta mid-dawl. Ladarba tinħareġ mill-friġġ, il-pinna **għandha tintuża fi żmien 12-il siegħa jew tintrema**.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Benlysta

Is-sustanza attiva hija belimumab.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL fiha 200 mg ta' belimumab.

Is-sustanzi l-oħra huma arginine hydrochloride, histidine, histidine monohydrochloride, polysorbate 80 (E 433), sodium chloride, ilma għall-injezzjoni. Ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar polysorbate 80 u l-kontenut ta' sodium.

Kif jidher Benlysta u l-kontenut tal-pakkett

Benlysta jigi bħala soluzzjoni ta' 1 mL minn bla kulur sa xi ffit safranija f'siringa mimlija għal-lest li tintuża darba b'għatu tal-labra.

Jigi f'pakketti ta' siringa 1 jew 4 siringi mimlijin għal-lest f'kull pakkett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-Manifattur

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torriale
Parma
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet pass b'pass biex tuża s-siringa mimlija għal-lest

Darba fil-ġimgha: għall-adulti biss

Aqra dawn is-sezzjonijiet l-ewwel

Segwi dawn l-istruzzjonijiet dwar kif tuża s-siringa mimlija għal-lest kif suppost. In-nuqqas li ssegwi dawn l-istruzzjonijiet jista' jaffettwa l-funzjoni t-tajba tas-siringa mimlija għal-lest. Int se jkollok bżonn ukoll tircievi taħriġ dwar kif tuża s-siringa mimlija għal-lest.

Benlysta huwa għal użu **taħt il-ġilda biss** (*taħt il-ġilda*).

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' din il-medicina, inti u l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandkom tirreġistraw in-numru tal-lott ta' Benlysta. Huwa rakkomandat li tiegħu nota ta' din l-informazzjoni f'każ li tintalab minnek fil-futur.

Hażna

- Żommu fi friġġ sa 30 minuta qabel l-użu.
- Żommu fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.
- Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Żomm 'il bogħod mis-sħana u d-dawl tax-xemx.
- **Tagħmlux** fil-friża. Jekk is-siringa mimlija għal-lest giet iffriżata, **tużax** is-siringa mimlija għal-lest anke jekk tinżel il-friża.
- **Tużahx** u **tergax** tpoġġih lura fil-friġġ jekk ikun thalla barra f'temperatura ambjentali għal aktar minn 12-il siegħa.

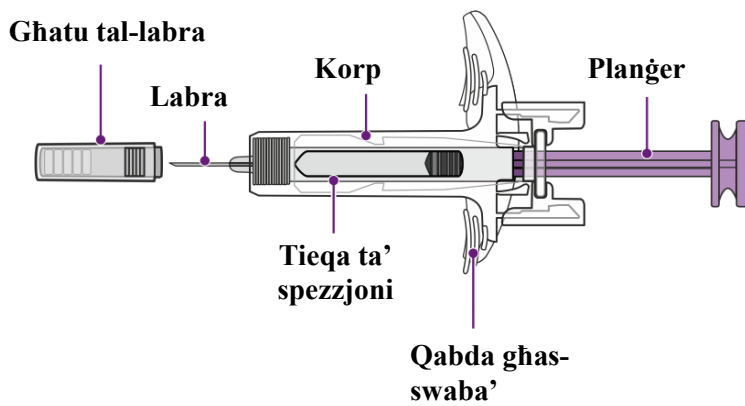
Twissijiet

- Is-siringa mimlija għal-lest trid tintuża darba biss imbagħad tintrema.
- **Taqsamx** is-siringa mimlija għal-lest tiegħek ta' Benlysta ma' persuna oħra.
- **Thawdux.**
- **Tużahx** jekk jaqa' fuq wiċċ iebes.
- **Tnehhix** l-ġhata tal-labra sa qabel eżatt l-injezzjoni.

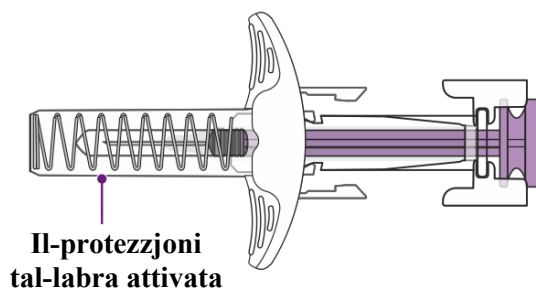
Il-partijiet ta' Benlysta siringa mimlija għal-lest

Partijiet tas-siringa mimlija għal-lest ta' Benlysta

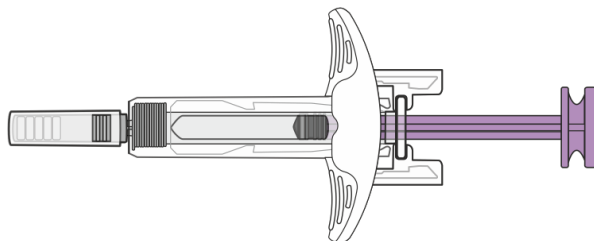
Qabel l-użu



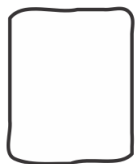
Wara l-użu — il-labra mġhottija mill-protezzjoni tal-labra



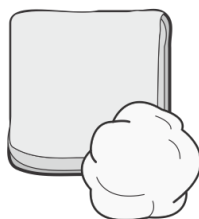
Provvisti li għandek bżonn għall-injezzjoni



Benlysta siringa mimlija għal-lest



Swab tal-akohol
(mhux inkluża)



Garża jew biċċa tajjar
(mhux inkluża)

1. Iġbor u ċċekkja l-provvisti

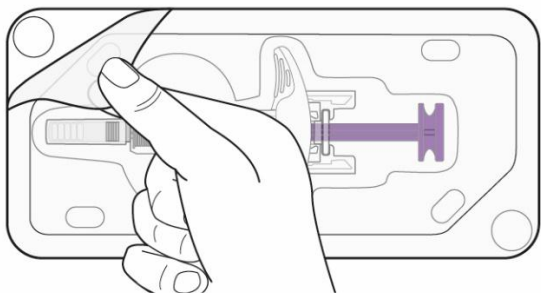
Iġbor il-provvisti

- Ohroġ trej issigillat wieħed li fih siringa mimlija għal-lest mill-frigġ.
- Poġġi s-siringa mimlija għal-lest li jkun għad fadal lura fil-frigġ.
- Sib wiċċ komdu, imdawwal sew u nadif u poġġi l-provvisti li ġejjin fejn tista' tilhaqhom:
 - Benlysta siringa mimlija għal-lest
 - swab tal-alkohol (*mhux inkluża fil-pakkett*)
 - garża jew biċċa tajjar (*mhux inkluża fil-pakkett*)
 - kontenitur b'għatu li jingħalaq sew għar-rimi tas-siringa (*mhux inkluż fil-pakkett*).
- **Tagħtix** l-injezzjoni jekk m'għandekx il-provvisti kollha mnizzlin.

Ohroġ is-siringa

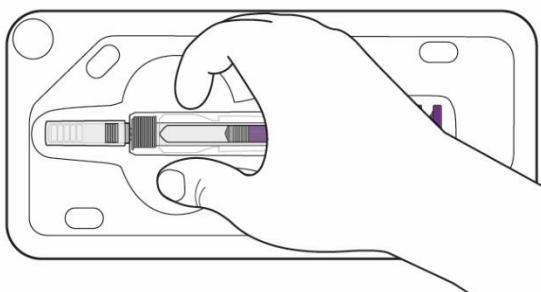
- Qaxxar ir-rita mill-kantuniera tat-trej. (*Figura 1*)

Figura 1



- Waqt li taqbad is-siringa mimlija għal-lest min-nofs (qrib it-tieqa minn fejn tara), ohroġ il-pinna mimlija għal-lest b'attenzjoni minn got-trej. (*Figura 2*)

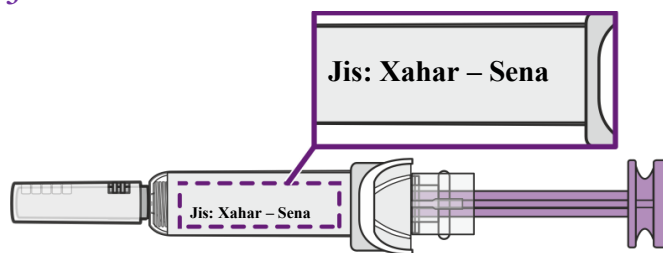
Figura 2



Iċċekkja d-data ta' skadenza

- Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq is-siringa mimlija għal-lest. (*Figura 3*)

Figura 3



- Tuzahix jekk għaddiet id-data ta' skadenza.

2. Ipprepara u spezzjona s-siringa mimlija għal-lest

Halliha tiġi f'temperatura ambjentali

- Halli s-siringa toqgħod f'temperatura ambjentali għal 30 minuta. (Figura 4) L-injezzjoni ta' Benlysta kiesha tista' tiegħu aktar fit-tul u tista' tkun skomda.

Figura 4



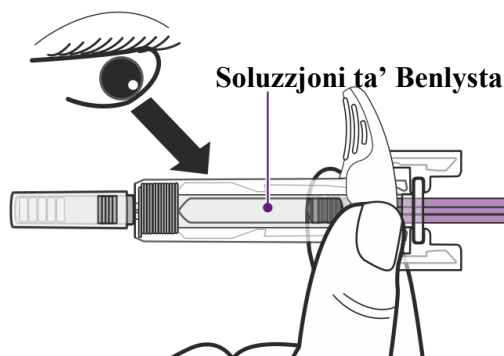
Issahhanx is-siringa b'xi mod iehor. Perezempju, issahhanhiex go microwave, f'ilma shun jew taht id-dawl tax-xemx.

- Tnehhix l-ghatu matul dan l-istadju.

Spezzjona s-soluzzjoni Benlysta

- Hares fit-tieqa ta' spezzjoni sabiex tiċċekkja li s-soluzzjoni Benlysta hija minn bla kulur sa xi ffit safranija fil-kulur. (Figura 5)
- Huwa normali li tara buzzieqa wahda tal-arja jew aktar fis-soluzzjoni.

Figura 5



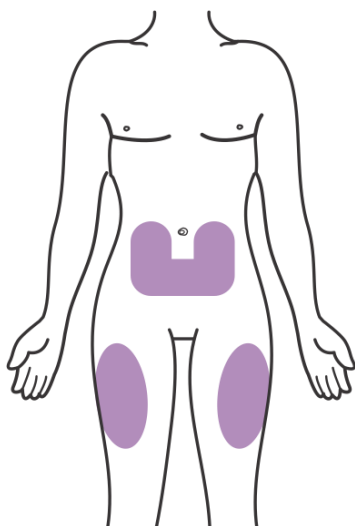
- **Tużahix** jekk is-soluzzjoni tidher imċajpra, skulurata jew ikollha l-partikuli.

3. Aghżel sit tal-injezzjoni u naddfu

Aghżel is-sit tal-injezzjoni

- Aghżel sit tal-injezzjoni (addome jew koxxa) kif jidher f'*Figura 6*.

Figura 6

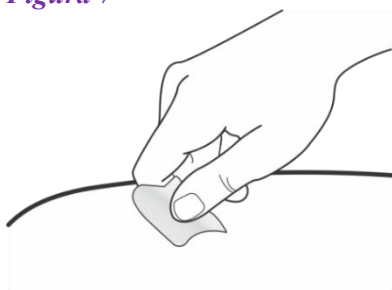


- Jekk ikollok bżonn 2 injezzjonijiet biex tiehu d-doża kollha tiegħek, halli mill-inqas 5 ċm (2 pulzieri) bejn kull injezzjoni jekk tuża l-istess sit.
- **Tinjettax** l-istess sit eżatt kull darba. Dan sabiex tevita milli tibbies il-ġilda.
- **Tinjettax** f'partijiet fejn il-ġilda tkun ratba, imbengla, ħamra jew iebsa.
- **Tinjettax** sa 5 ċm (2 pulzieri) miż-żokra.

Naddaf is-sit tal-injezzjoni

- Aħsel idejk.
- Naddaf is-sit tal-injezzjoni billi timshu bi swab tal-alkoħol (*Figura 7*). Halli l-ġilda tinxfef waħidha.

Figura 7



- **Terġax tmiss** din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

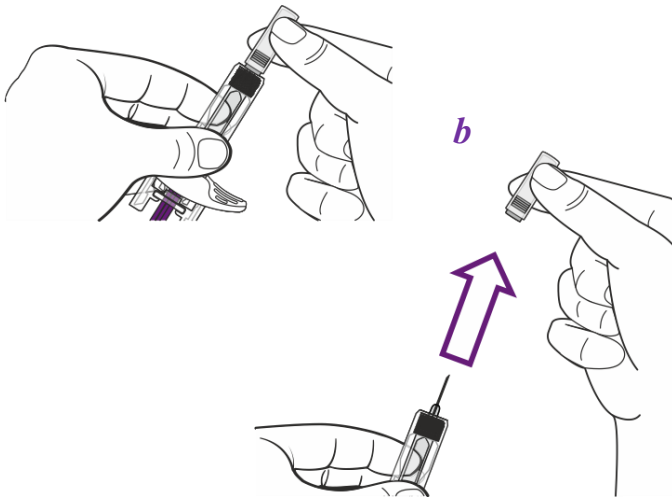
4. Ipprepara għall-injezzjoni

Nehhi l-ghatu tal-labra

- **Tnehhix** l-ghatu sa eżatt qabel ma tagħti l-injezzjoni.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest mill-korp tagħha, u bil-labra ma tħarisx lejha. (*Figura 8a*)
- Nehhi l-ghatu billi tiġbdu. (*Figura 8b*)

Figura 8

a



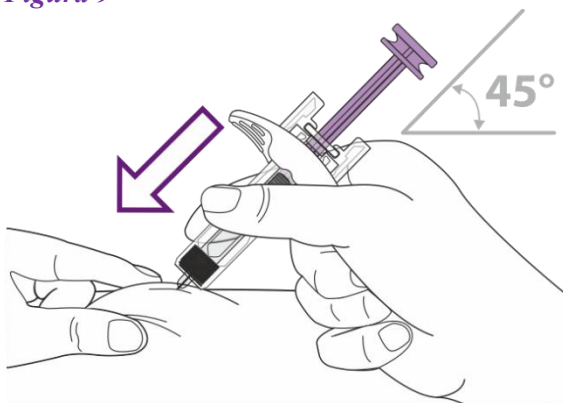
- Jaf tara taqtira likwidu fl-aħħar tal-labra. Dan huwa normali.
- **Thallix** il-labra tmiss xi wiċċ.
- **Tohroġx** il-bżieġaq tal-arja mis-siringa.
- **Tpoġġix** l-ghatu lura fuq is-siringa.

5. Injetta Benlysta u spezzjona

Dahhal il-labra

- Żomm is-siringa f'id waħda.
- Uża l-id l-oħra biex bil-mod toqros il-ġilda madwar is-sit tal-injezzjoni (*Figura 9*).
- Dahhal il-labra kollha fil-parti maqrusa tal-ġilda fi ftit angolu (45°), billi tuża moviment ta' dart.

Figura 9

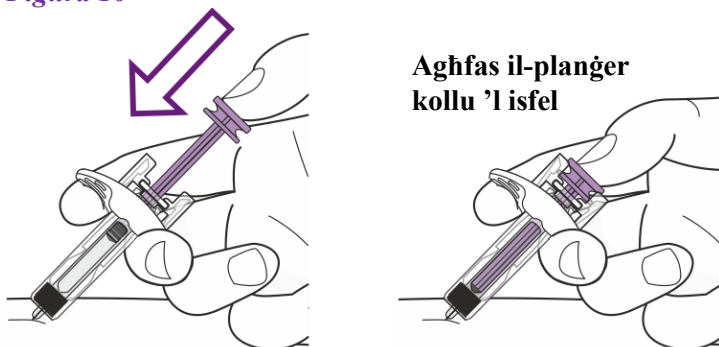


- Wara li l-labra tkun iddahhlet kollha, erhi l-ġilda maqrusa.

Lesti l-injezzjoni

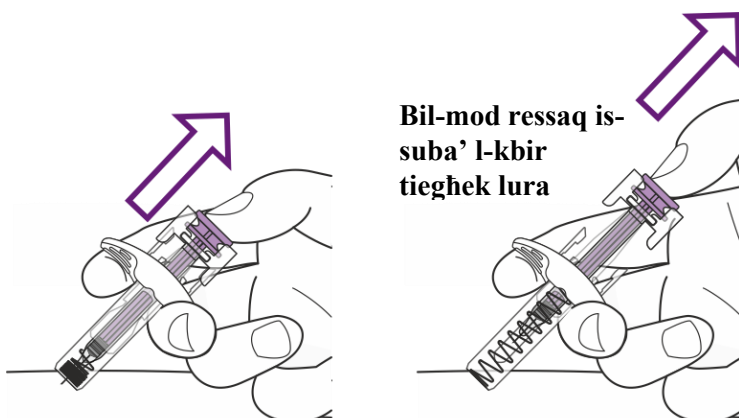
- Aghfas il-planger kollu 'l isfel sakemm is-soluzzjoni kollha tigi injettata. (Figura 10)

Figura 10



- Waqt li tibqa' żżomm is-siringa, bil-mod ressaq is-suba' l-kbir tiegħek lura, waqt li thalli l-planger joghla (Figura 11).
- Il-labra awtomatikament se toghla fil-protezzjoni tal-labra.

Figura 11



Ifli l-post tal-injezzjoni

Jaf ikun hemm ammont żgħir ta' demm fis-sit tal-injezzjoni.

- Jekk ikun hemm bżonn, aghfas tajjara jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni.
- **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni.

6. Armi s-siringa użata

Armi s-siringa użata

- Armi s-siringa użata u l-ghatu tal-labra f'kontenitur b'ghatu li jingħalaq sew.
- Staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal istruzzjonijie dwar kif tarmi kif xieraq siringa użata jew kontenitur ta' siringi użati.
- **Tirriċiklax** jew tarmi s-siringa użata, jew il-kontenitur ta' siringi użati, fi skart domestiku.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni belimumab

▼ Din il-medicina hija suuġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Benlysta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Benlysta
3. Kif jintuża Benlysta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Benlysta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Benlysta u għalxiex jintuża

Benlysta bhala infużjoni hija medicina li tintuża għat-trattament ta' lupus (lupus erythematosus sistemiku, SLE) fl-adulti u fit-tfal (ta' 5 snin u akbar) li l-marda tagħhom għadha attiva hafna minkejja kura standard. Benlysta jintuża wkoll flimkien ma' medicini oħra biex jittratta adulti (ta' età ta' 18-il sena u aktar) b'nefrite tal-lupus attiva (infjammazzjoni tal-kliwi relatata mal-lupus).

Lupus hija marda li fiha s-sistema immuni (is-sistema li tiġġieled l-infezzjonijiet) tattakka ċ-ċelluli u t-tessuti tiegħek stess, b'hekk tikkawża infjammazzjoni u ħsara fl-organi. Hija tista' taffettwa kważi kull organu tal-ġisem, u huwa maħsub li tinvolvi tipi ta' ċelluli tad-demm bojod imsejha *ċelluli B*.

Benlysta fih **belimumab** (*antikorp monoklonali*). Huwa jnaqqas in-numru ta' ċelluli B fid-demm tiegħek billi jimblokka l-azzjoni ta' BLYS, proteina li tgħin iċ-ċelluli B jgħixu aktar fit-tul u tinstab f'livelli għoljin f'persuni li għandhom il-lupus.

Inti se tingħata Benlysta kif ukoll it-trattament tiegħek tas-soltu għal lupus.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Benlysta

Tirċivix Benlysta

- jekk inti **allergiku** għal belimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk dan japplikax għalik.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tinghata Benlysta

- jekk inti ghandek **infezzjoni** attwali jew li ilha fuqek żmien twil jew jekk inti spiss jaqbdur infezzjonijiet (ara sezzjoni 4). It-tabib tieghek jiddeċiedi jekk inti tistax tinghata Benlysta
- jekk inti qed tippjana li tiehu **tilqima** jew jekk hadt tilqima f'dawn l-aħħar 30 jum. Xi tilqim m'għandux jinghata eżatt qabel jew waqt trattament b'Benlysta
- jekk il-lupus tieghek qed **jaffettwalek is-sistema nervuża**
- **jekk int pożittiv** għall-HIV jew ghandek livelli ta' **immunoglobulini baxxi**
- jekk ghandek, jew kellek, **I-patite B jew Ċ**
- jekk kellek **trapjant ta' organu** jew **trapjant tal-mudullun tal-ghadam** jew **taċ-ċelluli stem**
- jekk kellek **kanċer**
- jekk qatt żviluppajt **raxx sever fil-ġilda** jew **titqaxxarlek il-ġilda**, **bl-infafet** u/jew **feriti fil-halq** wara li użajt Benlysta.

➔ **Għid lit-tabib tieghek jekk xi waħda minn dawn tistax tapplika għalik.**

Depressjoni u suwiċidju

Kien hemm rapporti ta' depressjoni, ħsibijiet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt it-trattament b'Benlysta. Għid lit-tabib tieghek jekk ghandek storja ta' dawn il-kondizzjonijiet. Jekk tesperjenza sintomi godda jew li jiggravaw fi kwalunkwe ħin:

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew mur fi sptar minnufih.**

Jekk thossok dipress/a jew ikollok ħsibijiet li twegġa' lilek innifsek jew li tagħmel suwiċidju, jaf issibha ta' għajnnuna li tgħid lil qarib jew ħabib tal-qalb u itlobhom jaqraw dan il-fuljett. Tista' titlobhom biex jgħidulek jekk ikunu inkwetati dwar tibdiliet fil-burdata jew fl-imġiba tieghek.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Is-sindromu Stevens-Johnson u n-nekroliżi epidermali tossika ġew irrapportati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'Benlysta.

➔ **Waqqaf l-użu ta' Benlysta u fittex għajnnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe mis-sintomi deskritti f'sezzjoni 4.**

Oqghod attent għal sintomi importanti

In-nies li jkunu qed jieħdu mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tagħhom jistgħu jkunu f'riskju akbar li jkollhom l-infezzjonijiet, inkluż infezzjoni tal-moħħ rari iżda serja imsejha *leukoencefalopatija multifokali progressiva* (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

➔ **Aqra l-informazzjoni 'Riskju mizjud ta' infezzjoni fil-moħħ' f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' din il-mediċina, il-fornitur tal-kura tas-saħħa tieghek għandu jirrekordja n-numru tal-lott ta' Benlysta fil-fajl tal-pazjent tieghek. Jekk trid tista' wkoll tiehu nota ta' din l-informazzjoni f'każ li tinalab minnek fil-futur.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina mhix maħsuba biex tintuża fi:

- tfal iżgħar mill-età ta' 5 snin bl-SLE
- tfal u adolexxenti (iżgħar mill-età ta' 18) b'nefrite tal-lupus attiva.

Mediċini oħra u Benlysta

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tieghek jekk qed tiġi ttrattat/a b'mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tieghek, li jinkludu kwalunkwe mediċina li taffettwa ċ-ċelluli B tieghek (għat-trattament tal-kanċer jew ta' mard infjammatorju).

L-użu ta' mediċini bħal dawn flimkien ma' Benlysta jista' jagħmel lis-sistema immuni tiegħek inqas effettiva. Dan jista' jżid ir-riskju li jkollok infezzjoni serja.

Tqala u treddigh

Kontraċezzjoni għal nisa li jistgħu jinqabdu tqal

- **Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni** waqt li inti qed tigi ttrattata b'Benlysta u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

Benlysta mhux soltu jkun rrakkomandat jekk inti tkun tqila.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila**, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata Benlysta.
- **Jekk inti tinqabad tqila waqt li tkun qed tiehu Benlysta** għid lit-tabib tiegħek.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tredda'. X'aktarx li Benlysta jista' jgħaddi ġol-halib tas-sider. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk inti għandekx twaqqaf it-trattament b'Benlysta waqt li qed tredda' jew jekk għandekx twaqqaf it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Benlysta jista' jkollu effetti sekondarji li jistgħu jagħmluk inqas kapaċi biex issuq jew thaddem magni.

Benlysta fih polysorbate 80

Benlysta 120 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: Din il-mediċina fiha 0.6 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett.

Benlysta 400 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni: Din il-mediċina fiha 2.0 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandhom xi allergiji magħrufa.

Benlysta fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, għalhekk hija essenzjalment mingħajr sodium. Madankollu, qabel Benlysta jingħata lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek, huwa jithallat ma' soluzzjoni li fiha s-sodium. Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qeghdin fuq dieta baxxa mill-melħ.

3. Kif jintuża Benlysta

Infermier jew tabib jagħtuk Benlysta permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vina) fuq perijodu ta' siegħa.

Adulti u tfal (età ta' 5 snin u akbar)

It-tabib tiegħek jiddeċiedi dwar id-doża t-tajba skont il-piż tal-ġisem tiegħek. Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg għal kull kilogramma (kg) tal-piż tal-ġisem tiegħek.

Is-soltu inti tingħata Benlysta fl-ewwel ġurnata ta' trattament imbagħad jerga' jingħatalek 14 u 28 jum wara. Wara dan, Benlysta s-soltu jingħata darba kull 4 ġimgħat.

Mediċini mogħtija qabel infużjoni

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik mediċini li jgħinu biex inaqqsu kwalunkwe reazzjonijiet għall-infużjoni qabel inti tingħata Benlysta. Dawn jistgħu jinkludu tip ta' mediċina msejja antiistamin u mediċina biex tilqa' kontra d-deni. Inti se tiġi ċċekkjat mill-qrib u jekk ikollok xi reazzjonijiet dawn se jiġu ttrattati.

Meta twaqqaf it-trattament b'Benlysta

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk hemmx bżonn tiegħaf tingħata Benlysta.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqf l-użu ta' Benlysta u fittex għajnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni severa fil-ġilda:

- irqajja' ħomor fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, l-irqajja' humu makuli b'forma ta' bersall jew tondi, hafna drabi b'infafet fin-nofs, il-ġilda titqaxxar, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fuq il-ġenitali u fl-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet severi fil-ġilda jistgħu jkunu ippreċeduti minn deni u sintomi li jixbhu dawk tal-influenza (sindromu ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika). Dawn l-effetti sekondarji ġew irrapportati b'frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Reazzjonijiet allerġiċi — fittex għajnuna medika immedjatament

Benlysta jista' jikkawża reazzjoni għall-injezzjoni, jew reazzjoni allerġika (*sensittività eċċessiva*). Dawn huma effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10). Xi kultant jistgħu jkunu qawwija (mhux komnui, jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100), u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Dawn ir-reazzjonijiet qawwija huma aktar probabbli li jseħħu fil-jum tal-ewwel jew it-tieni trattament tiegħek b'Benlysta, iżda jistgħu jittardjaw u jseħħu diversi ġranet wara.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih, jew mur id-Dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar tiegħek, jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni allerġika jew relatata mal-injezzjoni:

- nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ħalq jew tal-ilsien
- tħarhir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs
- raxx
- għoqiedi bbuzzati u bil-ħakk jew ħorriqija

F'każijiet rari, jistgħu jseħħu wkoll reazzjonijiet inqas qawwija għal Benlysta li jittardjaw, ġeneralment 5-10 ijiem wara injezzjoni.

Dawn jinkludu sintomi bhal raxx, tħossok imdardar/ra, għejja, uġiġ fil-muskoli, uġiġ ta' ras, jew nefha fil-wiċċ.

Jekk tesperjenza dawn is-sintomi, b'mod partikolari jekk ikollok tnejn jew aktar minnhom flimkien:

➔ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.**

Infezzjonijiet

Benlysta jista' jagħmlek aktar suxxettibbli li jkollok infezzjonijiet, inkluż infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina u fil-pajpijiet tan-nifs, tfal iżgħar jistgħu jkunu f'riskju miżjud. Dawn huma komuni hafna u jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi u b'mod mhux komuni jwasslu għall-mewt.

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi ta' infezzjoni:

- deni u/jew tertir ta' bard
- sogħla, problemi bin-nifs
- dijareja, rimettar
- sensazzjoni ta' ħruq waqt li tgħaddi l-awrina; tgħaddi l-awrina ta' spiss
- ġilda shuna, ħamra jew bl-uġiġ jew selhiet fuq il-ġisem tiegħek.

➔ **Ghid lit-tabib jew lill-infermier/a tieghek immedjatament.**

Depressjoni u suwiċidju

Kien hemm rapporti ta' depressjoni, hsibijiet suwiċidali, u tentattivi ta' suwiċidju waqt it-trattament b'Benlysta. Id-depressjoni tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 persuni, il-hsibijiet suwiċidali u t-tentattivi ta' suwiċidju jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna. Jekk thossok dipress/a, għandek hsibijiet li twegġa' lilek innifsek jew hsibijiet oħra li qed jagħmluk anzjuż/a, jew jekk tinnota li thossok aghar jew tiżviluppa sintomi godda:

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew mur fi sptar minnufih.**

Riskju miżjud ta' infezzjoni fil-mohh

Mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tieghek, bħal Benlysta, jistgħu jpoġġuk f'riskju oghla li jkollok infezzjoni fil-mohh rari iżda serji u ta' periklu għall-ħajja li tissejjah *leukoencefalopatija multifokali progressiva* (PML).

Is-sintomi ta' PML jinkludu:

- telf tal-memorja
- problemi biex taħseb
- diffikultà biex titkellem jew timxi
- telf tal-vista.

➔ **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament** jekk ikollok xi wiehed min dawn is-sintomi, jew problemi simili li jdumu diversi jiem.

Jekk diġà kellek dawn is-sintomi qabel bdejt it-trattament b'Benlysta:

➔ **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament** jekk tinnota xi tibdil f'dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji possibbli oħra:

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (*ara 'Infezzjonijiet' hawn fuq*).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- temperatura għolja jew deni
- ponot jikluk u mqabbżin (horriqija), raxx tal-ġilda
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (jista' jidher fit-testijiet tad-demmm)
- infezzjoni fl-immieher, fil-ġriżmejn, jew fl-istonku
- uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn
- emigranja
- thossok ma tiflaħx, dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Benlysta

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigg (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Benlysta

- Is-sustanza attiva hija belimumab.
Kull kunjett ta' 5 mL fih 120 mg ta' belimumab.
Kull kunjett ta' 20 mL fih 400 mg ta' belimumab.
Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni fiha 80 mg belimumab għal kull mL.
- ➔ Is-sustanzi l-oħra huma citric acid monohydrate (E 330), sodium citrate (E 331), sucrose u polysorbate 80 (E 433). Ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar polysorbate 80 u l-kontenut ta' sodium.

Kif jidher Benlysta u l-kontenut tal-pakkett

Benlysta jiġi bħala trab minn abjad sa offwajt għal soluzzjoni għall-infużjoni, f'kunjett tal-ħgieg b'tapp tal-gomma silikonizzata u sigill tal-aluminju li jinqala' b'daqqa ta' saba'.

Hemm kunjett wieħed f'kull pakkett.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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 hf.
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

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
FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġar – rikostituzzjoni, dilwizzjoni u amministrazzjoni

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

1) Kif tirrikostitwixxi Benlysta

Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jeħtieġ li jsiru f'kundizzjonijiet aseptiċi.

Ħalli 10 sa 15-il minuta biex il-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C).

Huwa rakkomandat li tintuża labra b'gejġ ta' 21-25 meta jittaqqab it-tapp tal-kunjett għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

TWISSIJA: Il-kunjetti ta' 5 mL u ta' 20 mL huma rrikostitwiti b'volumi ta' dilwent differenti, ara hawn taht:

Kunjett ta' 120 mg

Il-kunjett li jintuża darba biss ta' 120 mg ta' Benlysta huwa rrikostitwit b'1.5 mL ta' ilma għall-injezzjoni biex jagħti konċentrazzjoni finali ta' 80 mg/mL ta' belimumab.

Kunjett ta' 400 mg

Il-kunjett li jintuża darba biss ta' 400 mg ta' Benlysta huwa rrikostitwit b'4.8 mL ta' ilma għall-injezzjoni biex jagħti konċentrazzjoni finali ta' 80 mg/mL belimumab.

Ammont ta' Benlysta	Daqs tal-kunjett	Volum tad-dilwent	Konċentrazzjoni finali
120 mg	5 mL	1.5 mL	80 mg/mL
400 mg	20 mL	4.8 mL	80 mg/mL

Il-fluss ta' ilma għall-injezzjoni jrid jiġi mmirat lejn il-ġenb tal-kunjett biex inaqqas kemm jista' jkun ir-ragħwa. Dawwar il-kontenut tal-kunjett bil-mod għal 60 sekonda. Ħalli il-kunjett joqgħod f'temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C) waqt ir-rikostituzzjoni, filwaqt li ddawwar il-kontenut tal-kunjett għal 60 sekonda kull 5 minuti sakemm it-trab jinhall. Thawdux. Ir-rikostituzzjoni tipikament titlesta fi żmien 10 sa 15 il-minuta wara li jkun żdied l-ilma, iżda dan jista' jiehu sa 30 minuta. Ipproteġi s-soluzzjoni rrikostitwita mid-dawl tax-xemx.

Jekk jintuża apparat mekkaniku ta' rikostituzzjoni biex jirrikostitwixxi Benlysta dan ma jridx jaqbeż il-500 rpm u l-kunjett ma jridx jiddawwar għal aktar minn 30 minuta.

2) Qabel ma tiddilwi Benlysta

Ladarba r-rikostituzzjoni titlesta, is-soluzzjoni għandha tkun tkanġi u mingħajr kulur sa safra ċara u mingħajr frak. B'żiejaq żgħir tal-arja, madankollu, huma mistennija u huma aċċettabbli.

Kunjett ta' 120 mg

Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' 1.5 mL (li jikkorrispondi għal 120 mg ta' belimumab) jista' jingibed minn kull kunjett ta' 5 mL.

Kunjett ta' 400 mg

Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' 5 mL (li jikkorrispondi għal 400 mg ta' belimumab) jista' jingibed minn kull kunjett ta' 20 mL.

3) Kif tiddilwi s-soluzzjoni għall-infużjoni

Il-prodott mediċinali rrikostitwit jiġi ddilwit għal 250 mL b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' Lactated Ringer. Għall-pazjenti li l-piż tal-ġisem tagħhom huwa inqas minn jew daqs 40 kg, jistgħu jiġu kkunsidrati boroż tal-infużjoni b'100 mL ta' dawn id-dilwenti diment li l-konċentrazzjoni ta' belimumab li tirriżulta fil-borża tal-infużjoni ma taqbiżx 4 mg/mL.

Soluzzjonijiet ta' 5 % glucose għal ġol-vina mhumiex kompatibbli ma' Benlysta u ma jridux jintużaw.

Minn borża jew flixxkun tal-infużjoni ta' 250 mL (jew 100 mL) ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' Lactated Ringer, iġbed u armi volum daqs dak tas-soluzzjoni rrikostitwita ta' Benlysta meħtieġa għad-doża tal-pazjent. Imbagħad žid il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rrikostitwita ta' Benlysta ġol-borża jew ġol-flixxkun tal-infużjoni. Aqleb il-borża jew il-flixxkun bil-mod ta' taħt fuq biex thawwad is-soluzzjoni. Kwalukwe soluzzjoni fil-kunjetti li ma tkunx intużat għandha tintrema.

Ifli s-soluzzjoni ta' Benlysta għal xi frak jew tibdil fil-kulur qabel ma tagħtiha. Armi s-soluzzjoni jekk tara xi frak jew tibdil fil-kulur.

Jekk is-soluzzjoni rrikostitwita, ma tintużax minnufih, trid tiġi protetta mir-raġġi diretti tax-xemx u tinħażen fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C. Soluzzjonijiet ddilwiti f'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' Lactated Ringer jistgħu jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew f'temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C).

Il-ħin totali mir-rikostituzzjoni ta' Benlysta sa tmiem l-infużjoni ma jridx jaqbez it-8 sigħat.

4) Kif tagħti s-soluzzjoni ddilwita

Benlysta jingħata bħala infużjoni fuq perijodu ta' siegħa.

Benlysta ma jridx jingħata bħala infużjoni fl-istess pajp flimkien ma' sustanzi oħra.

Ma kienu osservati l-ebda inkompatibilitajiet bejn Benlysta u boroż tal-polyvinylchloride jew tal-polyolefin.
