

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn à 1 ml inneholder 200 mg belimumab.

Belimumab er et humant, IgG1 λ monoklonalt antistoff, produsert i en mammalsk cellelinje (NS0) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ferdigfylte penn inneholder 0,1 mg polysorbat 80.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (injeksjon)

En klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, med en pH på 6 og en osmolalitet på 270–320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Benlysta er indisert som tilleggsbehandling hos pasienter i alderen 5 år eller eldre med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling (se pkt. 5.1).

Benlysta er indisert i kombinasjon med immunsuppressiv behandling for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (se pkt. 4.2 and 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Benlysta bør initieres og følges opp av en kvalifisert lege med erfaring i diagnostisering og behandling av SLE. Det er anbefalt at den første subkutane injeksjonen av Benlysta blir gitt under veiledning av kvalifisert helsepersonell på et sted hvor ressurser til å håndtere hypersensitivetsreaksjoner er umiddelbart tilgjengelige, hvis nødvendig. Helsepersonellet skal gi grundig opplæring i subkutan teknikk og informere om tegn og symptomer på hypersensitivetsreaksjoner (se pkt. 4.4). En pasient kan selv injisere eller en omsorgsperson kan administrere Benlysta etter at helsepersonell har avgjort at dette er hensiktsmessig.

For pasienter under 10 år må Benlysta ferdigfylt penn administreres av helsepersonell eller opplært omsorgsperson.

Dosering

SLE

Pasientens tilstand bør vurderes kontinuerlig. Dersom det ikke er noen bedring i sykdomskontroll etter 6 måneders behandling, skal det vurderes å avslutte behandlingen med Benlysta.

Voksne

Anbefalt dose er 200 mg én gang i uken, administrert subkutan. Dosering er ikke basert på vekt (se pkt. 5.2).

Barn og ungdom (i alderen 5 til under 18 år)

Anbefalt subkutan dose er basert på vekt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Kroppsvekt	Anbefalt dose
≥ 50 kg	200 mg én gang i uken
30 til < 50 kg	200 mg hver 10. dag
15 til < 30 kg	200 mg annenhver uke

Lupusnefritt

Voksne

Hos pasienter som starter behandling med Benlysta for aktiv lupusnefritt, er anbefalt doseringsregime én 400 mg dose (to 200 mg injeksjoner) én gang per uke for 4 doser, deretter 200 mg én gang per uke. Hos pasienter som fortsetter behandling med Benlysta for aktiv lupusnefritt, er anbefalt doseringsregime 200 mg én gang per uke. Benlysta skal brukes i kombinasjon med kortikosteroider og mykofenolat eller cyklofosfamid for induksjon, eller mykofenolat eller azatioprin for vedlikehold. Pasientens tilstand bør vurderes kontinuerlig.

Glemte doser

Dersom en dose glemmes anbefales det å administrere den så fort som mulig. Deretter kan pasienten gjenoppta dosering på den faste administrasjonsdagen, eller starte en ny plan fra dagen den glemte dosen ble administrert.

Endring av planlagt doseringsdag

Hvis pasienter ønsker å endre sin planlagte doseringsdag, kan en ny dose gis på den nye foretrukne ukedagen. Deretter kan pasienten fortsette med den nye planen fra denne dagen, selv om doseringsintervallet midlertidig kan bli mindre enn vanlig.

Overgang fra intravenøs til subkutan administrasjon

SLE

Hvis en pasient med SLE skal bytte fra Benlysta intravenøs administrasjon til subkutan administrasjon, må den første subkutane injeksjonen administreres 1 til 4 uker etter den siste intravenøse dosen (se pkt. 5.2).

Lupusnefritt

Hvis en pasient med lupusnefritt skal bytte fra Benlysta intravenøs administrasjon til subkutan administrasjon, anbefales det at den første dosen på 200 mg injiseres subkutan 1 til 2 uker etter den siste intravenøse dosen. Dette byttet kan skje når som helst etter at pasienten har fullført de første 2 intravenøse dosene (se pkt. 5.2).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Data på pasienter ≥ 65 år er begrenset (se pkt. 5.1). Benlysta bør brukes med forsiktighet hos eldre. Det kreves ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Belimumab er studert hos et begrenset antall SLE-pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På bakgrunn av tilgjengelig informasjon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. På grunn av manglende data anbefales likevel forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke studier med Benlysta har vært utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er lite sannsynlig at det kreves dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

SLE

Sikkerhet og effekt av Benlysta subkutan administrasjon hos barn under 5 år eller mindre enn 15 kg har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Lupusnefritt

Sikkerhet og effekt av Benlysta subkutan administrasjon hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Den ferdigfylte pennen må kun brukes til subkutan injeksjon. Anbefalt injeksjonssted er mage eller lår. Når det injiseres i samme område, må pasienter rådes til å bruke ulike injeksjonssteder for hver injeksjon. Injeksjoner skal ikke settes i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Når en dose på 400 mg administreres på det samme stedet, er det anbefalt at de 2 individuelle injeksjonene på 200 mg blir administrert minst 5 cm (cirka 2 tommer) fra hverandre.

Detaljerte instruksjoner for subkutan administrasjon av Benlysta i en ferdigfylt penn står i slutten av pakningsvedlegget (se Trinnvise instruksjoner).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Benlysta er ikke studert hos følgende pasientgrupper og er derfor ikke anbefalt ved:

- alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet
- hiv

- har eller har hatt hepatitt B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG < 400 mg/dl) eller IgA-mangel (IgA < 10 mg/dl)
- anamnese med transplantasjon av større organ eller hematopoetisk stamcelle-/benmargstransplantasjon eller nyretransplantasjon.

Samtidig bruk av B-cellerettet terapi

Tilgjengelige data støtter ikke samtidig bruk av rituksimab og Benlysta hos pasienter med SLE (se pkt. 5.1). Forsiktighet må utvises dersom Benlysta administreres samtidig med annen B-cellerettet terapi.

Hypersensitivitet

Administrasjon av subkutan eller intravenøs Benlysta kan resultere i hypersensitivitetsreaksjoner som kan være alvorlige og fatale. Dersom en alvorlig reaksjon oppstår, må administrering av Benlysta avbrytes og egnet medisinsk behandling gis (se pkt. 4.2). Risikoen for hypersensitivitetsreaksjoner er størst ved de to første dosene, men risikoen må likevel tas i betraktning ved hver administrasjon. Pasienter som tidligere har hatt mange allergiske reaksjoner på legemidler eller som har signifikant hypersensitivitet, kan ha økt risiko. Tilbakefall av klinisk signifikante reaksjoner etter initiell behandling av symptomer har også blitt observert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pasienter må informeres om at hypersensitivitetsreaksjoner er mulig, på samme dag eller flere dager etter administrasjon, og bli informert om potensielle tegn og symptomer og mulighet for gjentatte reaksjoner. Pasienter må instrueres til å umiddelbart søke medisinsk hjelp dersom de får noen av disse symptomene. Pakningsvedlegget må være tilgjengelig for pasienten. Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt observert og omfatter symptomer som f.eks. utslett, kvalme, fatigue, myalgi, hodepine og ansiktsødem.

I kliniske studier med intravenøs administrasjon oppstod alvorlige infusjons- og hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner, bradykardi, hypotensjon, angioødem og dyspné. Referér til preparatomtale for Benlysta pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pkt. 4.4).

Infeksjoner

Virkningsmekanismen til belimumab kan øke risiko for utvikling av infeksjoner hos voksne og barn med lupus, inkludert opportunistiske infeksjoner, og yngre barn kan ha økt risiko. I kontrollerte kliniske studier oppstod fatale infeksjoner (f.eks. lungebetennelse og sepsis) oftere hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo. Totalt sett var insidensen av alvorlige infeksjoner lik i Benlysta- og placebogruppene (se pkt. 4.8). Pneumokokkvaksinering bør vurderes før oppstart av behandling med Benlysta. Behandling med Benlysta skal ikke startes hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner (inkludert alvorlige kroniske infeksjoner). Leger må utvise forsiktighet og vurdere nøye om fordelene forventes å oppveie risiko når det vurderes bruk av Benlysta til pasienter med tilbakevendende infeksjon i anamnesen. Leger må råde pasienter til å ta kontakt med helsepersonell hvis de utvikler symptomer på en infeksjon. Pasienter som utvikler en infeksjon under behandling med Benlysta må følges opp nøye og opphold i immunsuppressiv behandling inkludert Benlysta må overveies nøye til infeksjonen er over. Risiko ved bruk av Benlysta hos pasienter med aktiv eller latent tuberkulose er ikke kjent.

Depresjon og suicidalitet

Psykiatriske lidelser (depresjon, selvmordstanker og suicidal atferd, inkludert selvmord) har i kontrollerte kliniske studier med intravenøs og subkutan administrasjon, blitt rapportert oftere hos pasienter som får Benlysta (se pkt. 4.8). Leger skal vurdere risikoen for depresjon og selvmord i lys av pasientens sykehistorie og nåværende psykiatriske status før oppstart av behandling med Benlysta, og skal fortsette å overvåke pasientene under behandlingen. Leger må råde pasienter (eller eventuelle

omsorgspersoner) til å ta kontakt med helsepersonell/lege ved nye eller forverrede psykiatriske symptomer. Det skal vurderes å avbryte behandlingen hos pasienter som opplever slike symptomer.

Alvorlige kutane bivirkninger

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på SJS og TEN, og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør Benlysta seponeres øyeblikkelig, og alternativ behandling vurderes. Hvis pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av Benlysta, må behandling med Benlysta ikke gjenopptas hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har vært rapportert ved Benlysta-behandling for SLE. Leger må være spesielt oppmerksomme på symptomer som kan tyde på PML og som pasienter ikke nødvendigvis legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske tegn eller symptomer). Pasienter skal overvåkes for alle slike nye eller forverrede symptomer eller tegn, og dersom slike symptomer/tegn oppstår må henvisning til en nevrolog og hensiktsmessige diagnostiske tiltak for PML vurderes som klinisk indisert. Dersom det mistenkes PML, skal immunsuppressiv behandling, inkludert Benlysta, utsettes til PML er utelukket. Hvis PML er bekreftet, skal immunsuppressiv behandling, inkludert Benlysta, seponeres.

Immunisering

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig eller mindre enn 30 dager før Benlysta-behandling, ettersom klinisk sikkerhet ikke er fastslått. Ingen data er tilgjengelige på sekundær overføring av infeksjon fra personer som får levende vaksiner til personer som behandles med Benlysta.

På grunn av virkningsmekanismen kan belimumab interferere med responsen på immuniseringen. I en mindre studie som evaluerte responsen på en 23-valent pneumokokkvaksine, var imidlertid generelt immunresponser mot de ulike serotypene lignende hos SLE-pasienter som fikk Benlysta, sammenlignet med dem som fikk standard immunsuppressiv behandling på vaksinasjonstidspunktet. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner om responsen på andre vaksiner.

Begrensede data antyder at Benlysta ikke i betydelig grad påvirker evnen til å opprettholde en beskyttende immunrespons fra immunisering som ble utført før administrering av Benlysta. I en substudie opprettholdt en liten gruppe av pasienter som tidligere hadde gjennomgått enten tetanus-, pneumokokk- eller influensavaksinasjoner et beskyttende antistoffnivå etter behandling med Benlysta.

Malignitet og lymfoproliferative sykdommer

Immunmodulerende legemidler, inkludert Benlysta, kan øke risiko for malignitet. Forsiktighet anbefales når det vurderes behandling med belimumab hos pasienter med tidligere malignitet, eller når det vurderes å fortsette behandling hos pasienter som utvikler malignitet. Det er ikke utført studier med pasienter diagnostisert med kreftsykdom i løpet av de siste 5 år med unntak av pasienter med basalcelle- eller plateepitelkreft i huden, eller kreft i livmorhalsen, der kreften er fjernet kirurgisk eller tilstrekkelig behandlet.

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80 (se pkt. 2), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen *in vivo* interaksjonsstudier har blitt utført. Dannelsen av noen CYP450-enzym er suppressert av økte nivåer av enkelte cytokiner under kronisk inflammasjon. Det er ikke kjent om belimumab kan være en indirekte modulator av slike cytokiner. En risiko for en indirekte reduksjon av CYP-aktivitet av belimumab kan ikke utelukkes. Ved oppstart eller seponering av belimumab skal terapeutisk overvåking vurderes hos pasienter som behandles med CYP-substrater med en smal terapeutisk indeks, der dosen justeres individuelt (f.eks. warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under Benlysta-behandlingen og i minst 4 måneder etter siste behandling.

Graviditet

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av Benlysta hos gravide kvinner. I tillegg til en forventet farmakologisk effekt, dvs. reduksjon av B-celler, indikerer ikke dyrestudier hos aper noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Benlysta bør ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt Benlysta utskilles i morsmelk hos mennesker, eller absorberes systemisk etter inntak. Belimumab ble imidlertid detektert i morsmelk fra hunnaper som fikk 150 mg/kg kroppsvekt administrert hver 2. uke.

Fordi morens antistoffer (IgG) utskilles i morsmelk anbefales det at det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Benlysta skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekter av belimumab på fertilitet hos mennesker. Effekter på fertilitet hos hanner og hunner har ikke formelt blitt evaluert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke forventet negative innvirkninger på slike aktiviteter ut i fra farmakologien til belimumab. Det anbefales at pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen til Benlysta tas i betraktning, når man skal vurdere evnen til å utføre oppgaver som krever god dømmekraft og gode motoriske og kognitive evner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av belimumab hos pasienter med SLE har blitt evaluert i tre placebokontrollerte studier med intravenøs administrasjon før markedsføring og en påfølgende regional placebokontrollert studie med intravenøs administrasjon, en placebokontrollert studie med subkutan administrasjon og to placebokontrollerte studier med intravenøs administrasjon etter markedsføring. Sikkerheten hos

pasienter med aktiv lupusnefritt har blitt evaluert i en placebokontrollert studie med intravenøs administrasjon.

Dataene presentert i tabellen nedenfor reflekterer eksponering hos 674 pasienter med SLE fra de tre kliniske studiene før markedsføring og 470 pasienter i den påfølgende placebokontrollerte studien for Benlysta administrert intravenøst (10 mg/kg kroppsvekt over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag i opptil 52 uker) og 556 pasienter med SLE eksponert for Benlysta subkutan (200 mg en gang ukentlig i opptil 52 uker). Sikkerhetsdata presentert inkluderer data utover uke 52 hos noen pasienter med SLE. Dataene reflekterer ytterlig eksponering hos 224 pasienter med aktiv lupusnefritt som fikk Benlysta intravenøst (10 mg/kg kroppsvekt i opptil 104 uker). Data fra rapporter etter markedsføring er også inkludert.

Flesteparten av pasientene fikk også en eller flere av følgende behandlinger for SLE samtidig: kortikosteroider, immunmodulerende legemidler, antimalariamidler, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.

Bivirkninger ble rapportert hos 84 % av Benlysta-behandlede pasienter og 87 % av placebobehandlede pasienter. Den hyppigst rapporterte bivirkningen (≥ 5 % av pasientene med SLE behandlet med Benlysta i tillegg til standardbehandling og en frekvens på ≥ 1 % høyere enn placebo) var nasofaryngitt. Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 7 % av Benlysta-behandlede pasienter og 8 % av placebobehandlede pasienter.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 5 % av pasientene med aktiv lupusnefritt behandlet med Benlysta pluss standardbehandling) var øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon og herpes zoster. Andelen pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 12,9 % for Benlysta-behandlede pasienter og 12,9 % for placebo-behandlede pasienter.

Alvorlige kutane bivirkninger: Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er oppgitt i tabellen nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens. Frekvenskategoriene som er brukt er:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$
Ikke kjent	kan ikke estimeres fra tilgjengelig data

Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Oppgitt frekvens er den høyeste sett med den ene eller andre formuleringen.

Organsystemklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer ¹	Svært vanlige	Bakterielle infeksjoner, f.eks. bronkitt, urinveisinfeksjoner
	Vanlige	Viral gastroenteritt, faryngitt, nasofaryngitt, virale infeksjoner i de øvre luftveiene
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner ²
	Mindre vanlige	Anafylaktiske reaksjoner
	Sjeldne	Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon
	Mindre vanlige	Suicidal atferd, selvmordstanker
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Migrene
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonssted ³ , urtikaria, utslett
	Mindre vanlige	Angioødem
	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Smerter i ekstremitetene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner ² , pyreksi

¹ Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4 «Infeksjoner» for mer informasjon

² Hypersensitivitetsreaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner, inkludert anafylaksi og kan manifestere seg som en rekke symptomer inkludert hypotensjon, angioødem, urtikaria eller annet utslett, pruritus og dyspné. Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner som kan manifestere seg som en rekke av symptomer inkludert bradykardi, myalgi, hodepine, utslett, urtikaria, pyreksi, hypotensjon, hypertensjon, svimmelhet og artralgi. På grunn av overlapp mellom tegn og symptomer er det ikke mulig å skille mellom hypersensitivitetsreaksjoner og infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner i alle tilfeller.

³ Gjelder kun subkutan formulering.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data vist nedenfor er sammenslått fra de tre kliniske studiene med intravenøs administrasjon før markedsføring (kun 10 mg/kg kroppsvekt intravenøs dose) og den kliniske studien med subkutan administrasjon. «Infeksjoner» og «Psykiatriske lidelser» omfatter også data fra en studie etter markedsføring.

Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner og hypersensitivitet: Forekomsten av infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner og hypersensitivitet ble generelt sett på administrasjonsdagen, men akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan også oppstå flere dager etter

dosering. Pasienter som tidligere har hatt flere allergiske reaksjoner på legemidler eller har hatt signifikante hypersensitivitetsreaksjoner, kan ha økt risiko.

Forekomsten av infusjonsreaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner etter intravenøs administrasjon som oppsto innen 3 dager etter en infusjon var 12 % i gruppen som fikk Benlysta og 10 % i gruppen som fikk placebo, der henholdsvis 1,2 % og 0,3 % krevde en permanent behandlingsstopp.

Forekomsten av systemiske reaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner som oppsto innen 3 dager etter subkutan administrasjon var 7 % i gruppen som fikk Benlysta og 9 % i gruppen som fikk placebo. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner assosiert med Benlysta administrert subkutan og som krevde permanent behandlingsstopp ble rapportert hos 0,2 % av pasientene som mottok Benlysta og hos ingen av pasientene som mottok placebo.

Infeksjoner: Den totale forekomsten av infeksjoner i SLE-studier med intravenøs og subkutan administrasjon før markedsføring var 63 % i begge gruppene som fikk Benlysta eller placebo. Infeksjoner som oppsto hos minst 3 % av pasientene som fikk Benlysta og var minst 1 % hyppigere enn hos pasienter som fikk placebo var virale infeksjoner i de øvre luftveiene, bronkitt og bakterielle urinveisinfeksjoner. Alvorlige infeksjoner oppstod hos 5 % av pasientene som fikk Benlysta eller placebo; alvorlige opportunistiske infeksjoner utgjorde henholdsvis 0,4 % og 0 % av disse. Infeksjoner som førte til behandlingsstopp oppstod hos 0,7 % av pasientene som fikk Benlysta og 1,5 % av pasientene som fikk placebo. Noen infeksjoner var alvorlige eller fatale.

For informasjon om infeksjoner observert hos pediatriske pasienter med SLE, se avsnittet om pediatrisk populasjon nedenfor.

I lupusnefritt-studien fikk pasienter en bakgrunn av standardbehandling (se pkt. 5.1) og den totale forekomsten av infeksjoner var 82 % hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med 76 % hos pasienter som fikk placebo. Alvorlige infeksjoner forekom hos 13,8 % av pasientene som fikk Benlysta og hos 17,0 % hos pasientene som fikk placebo. Fatale infeksjoner forekom hos 0,9 % (2/224) av pasientene som fikk Benlysta og hos 0,9 % (2/224) av pasientene som fikk placebo.

I en randomisert, dobbeltblindet, 52-ukers SLE sikkerhetsstudie etter markedsføring (BEL115467), som vurderte mortalitet og spesifikke bivirkninger hos voksne, oppsto alvorlige infeksjoner hos 3,7 % av pasientene som fikk Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst) og hos 4,1 % av pasientene som fikk placebo. Fatale infeksjoner (f.eks. lungebetennelse og sepsis) oppsto hos 0,45 % (9/2002) av pasientene som fikk Benlysta og hos 0,15 % (3/2001) av pasientene som fikk placebo, mens forekomst av død uavhengig av årsak var 0,50 % (10/2002) hos pasientene som fikk Benlysta og 0,40 % (8/2001) hos pasientene som fikk placebo. De fleste fatale infeksjoner ble observert i løpet av de første 20 ukene av behandling med Benlysta.

Psykiatriske lidelser: Alvorlige psykiatriske hendelser ble rapportert hos 1,2 % (8/674) av pasientene som fikk Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt, og hos 0,4 % (3/675) av pasientene som fikk placebo i de kliniske SLE-studiene med intravenøs administrasjon før markedsføring. Alvorlig depresjon ble rapportert hos 0,6 % (4/674) av pasientene som fikk Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt, og hos 0,3 % (2/675) av pasientene som fikk placebo. To av pasientene som ble behandlet med Benlysta, begikk selvmord (inkludert én som fikk Benlysta 1 mg/kg kroppsvekt).

I en SLE-studie etter markedsføring ble alvorlige psykiatriske hendelser rapportert hos 1,0 % (20/2002) av pasientene som fikk Benlysta, og hos 0,3 % (6/2001) av pasientene som fikk placebo. Alvorlig depresjon ble rapportert hos 0,3 % (7/2002) av pasientene som fikk Benlysta, og hos < 0,1 % (1/2001) av pasientene som fikk placebo. Total forekomst av alvorlig(e) selvmordstanker eller suicidal atferd eller selvskading uten suicidal hensikt var 0,7 % (15/2002) hos pasienter som fikk Benlysta, og 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Selvmord ble ikke rapportert i noen av gruppene.

SLE-studiene med intravenøs administrasjon nevnt ovenfor ekskluderte ikke pasienter som tidligere har opplevd psykiatriske lidelser.

I den kliniske SLE-studien med subkutan administrasjon, som ekskluderte pasienter som tidligere har opplevd psykiatriske lidelser, ble alvorlige psykiatriske hendelser rapportert hos 0,2 % (1/556) av pasientene som fikk Benlysta, og hos ingen av pasientene som fikk placebo. Det ble ikke rapportert om noen hendelser relatert til alvorlig depresjon eller selvmord i noen av gruppene.

Leukopeni: Forekomsten av leukopeni rapportert som en bivirkning hos pasienter med SLE var 3 % i gruppen som fikk Benlysta og 2 % i gruppen som fikk placebo.

Reaksjoner på injeksjonsstedet: I den subkutane SLE-studien var frekvens av reaksjoner på injeksjonsstedet 6,1 % (34/556) og 2,5 % (7/280) for pasienter som fikk henholdsvis Benlysta og placebo. Disse reaksjonene på injeksjonsstedet (de mest vanlige var smerte, erytema, hematom, pruritus og indurasjon) var milde til moderate i alvorlighetsgrad. I flertallet av tilfellene måtte ikke behandlingen stoppes.

Pediatrik populasjon

Bivirkningsprofilen hos pediatrike pasienter er basert på én subkutan studie og én intravenøs studie.

I en 52-ukers åpen studie der 25 pediatrike pasienter (10 til 17 år) med SLE fikk subkutan Benlysta ved en sammenlignbar eksponering som for hos voksne (200 mg ved et fastsatt doseringsintervall basert på kroppsvekt, på bakgrunn av samtidig behandling), var sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter som fikk Benlysta subkutan i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for belimumab.

I en 52-ukers placebokontrollert studie der 53 pasienter (6 til 17 år) med SLE fikk Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst på dag 0, 14, 28 og deretter hver 28. dag, på bakgrunn av samtidig behandling), ble det ikke observert noen nye sikkerhetssignaler i den pediatrike populasjonen 12 år og eldre (n = 43). Sikkerhetsdata for barn under 12 år (n = 10) er begrenset.

Infeksjoner

5- til 11-års gruppe: infeksjoner ble rapportert hos 8/10 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 3/3 pasienter som fikk placebo, og alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 1/10 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 2/3 pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

12- til 17-års gruppe: infeksjoner ble rapportert hos 22/43 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 25/37 pasienter som fikk placebo, og alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 3/43 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 3/37 pasienter som fikk placebo. I den åpne forlengelsesfasen var det én dødelig infeksjon hos en pasient som fikk Benlysta intravenøst.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av Benlysta. Bivirkninger rapportert i forbindelse med overdosetilfeller har vært i samsvar med de som er forventet for belimumab.

Det har vært gitt to doser på opptil 20 mg/kg kroppsvekt, administrert med 21 dagers mellomrom ved intravenøs infusjon til mennesker uten at det ble observert økt forekomst eller alvorlighet av bivirkninger sammenlignet med doser på 1, 4, eller 10 mg/kg kroppsvekt.

Dersom utilsiktet overdosering skulle forekomme, bør pasienten observeres nøye og passende støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, monoklonale antistoffer, ATC kode: L04AG04

Virkningsmekanisme

Belimumab er et humant IgG1 λ monoklonalt antistoff, spesifikt for løselig humant B-lymfocyt-stimulerende protein (BLyS, også kalt BAFF og TNFSF13B). Belimumab blokkerer binding av løselig BLyS, som er en B-celle-overlevelsesfaktor, til dens reseptorer på B-celler. Benlysta binder seg ikke direkte til B-celler, men ved å binde seg til BLyS hemmer belimumab overlevelse av B-celler, inkludert autoreaktive B-celler og reduserer differensiering av B-celler til immunoglobulin-produserende plasmaceller.

Pasienter med SLE og andre autoimmune sykdommer har forhøyede nivåer av BLyS. Det er en sammenheng mellom BLyS-nivået i plasma og sykdomsaktivitet ved SLE. Det relative bidrag av BLyS-nivået til patofysiologien til SLE er ikke fullstendig klarlagt.

Farmakodynamiske effekter

I uke 52 var mediane IgG-nivåer redusert med 11 % hos pasienter med SLE som fikk Benlysta sammenlignet med en økning på 0,7 % hos pasienter som fikk placebo.

Hos pasienter med anti-dsDNA antistoffer ved baseline, var mediane anti-dsDNA antistoffnivåer i uke 52 redusert med 56 % hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med 41 % hos pasienter som fikk placebo.

Hos pasienter med anti-dsDNA-antistoffer ved baselinje konverterte 18 % av pasientene behandlet med Benlysta til anti-dsDNA negativ sammenlignet med 15 % av pasientene som fikk placebo innen uke 52.

Hos pasienter med SLE med lave komplementnivåer ble normalisering av C3 og C4 observert innen uke 52 hos henholdsvis 42 % og 53 % av pasientene som fikk Benlysta og hos 21 % og 20 % av pasientene som fikk placebo.

Benlysta reduserte signifikant antallet sirkulerende, transisjonelle, naïve, og SLE B-celler i tillegg til plasmaceller ved uke 52. Reduksjon i naïve og transisjonelle B-celler, i tillegg til SLE B-celle undergruppen ble observert så tidlig som uke 8. Hukommelsesceller økte initialt, og avtok sakte mot baseline-nivåer innen uke 52.

B-celle- og IgG-responsen ble undersøkt i en langtids, ikke-kontrollert SLE forlengelsesstudie med intravenøs Benlysta. Etter sju og et halvt års behandling (inkludert 72-ukers moderstudie), ble en betydelig og vedvarende reduksjon i ulike B-celle undergrupper observert, og etter mer enn 7 års behandling var naïve B-celler redusert med median 87 %, hukommelses-B-celler med 67 %, aktiverte B-celler med 99 % og plasmaceller med 92%. Etter ca. 7 år ble det observert en 28 % median reduksjon av IgG-nivåer, der 1,6 % av pasientene opplevde en reduksjon i IgG-nivåer til under 400 mg/dl. Forekomsten av rapporterte bivirkninger under studien forble stabil eller redusert.

Etter behandling med Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst) eller placebo hos pasienter med aktiv lupusnefritt var det en økning i serum IgG-nivåer som var assosiert med redusert proteinuri. I forhold til placebo ble mindre økninger i serum IgG-nivåer observert i Benlysta-gruppen som forventet med den kjente mekanismen av belimumab. Ved uke 104 var den mediane prosentøkningen fra baseline i IgG 17 % for Benlysta og 37 % for placebo. Reduksjoner av autoantistoffer, økninger i komplement, og reduksjoner i sirkulerende totale B-celler og B-celle undergrupper var i tråd med SLE-studiene.

I én intravenøs studie med pediatrike pasienter med SLE (6 til 17 år) og én subkutan studie med pediatrike pasienter med SLE (10 til 17 år) var den farmakodynamiske responsen i samsvar med data fra voksne.

Immunogenisitet

I den subkutane studien hvor serumprøver fra mer enn 550 voksne pasienter med SLE ble testet, ble ingen anti-belimumab antistoffer funnet under eller etter behandling med belimumab 200 mg subkutan. I lupusnefritt-studien hvor 224 voksne pasienter mottok Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst, ble ingen anti-belimumab-antistoffer funnet.

I én intravenøs studie med 6 til 17 år gamle pediatrike pasienter (n = 53) med SLE og én subkutan studie med 10 til 17 år gamle pediatrike pasienter (n = 25) med SLE utviklet ingen av pasientene anti-belimumabantistoffer.

Klinisk effekt og sikkerhet

SLE

Subkutan injeksjon

Effekten av Benlysta administrert subkutan ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 52-ukers fase III-studie (HGS1006-C1115; BEL112341) som inkluderte 836 voksne pasienter med en klinisk SLE-diagnose i henhold til "American College of Rheumatology" klassifiseringskriterier. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom, definert som en poengscore ≥ 8 i henhold til SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) og positive testresultater på anti-kjerne-antistoff (ANA eller anti-dsDNA) (ANA-nivå $\geq 1:80$ og/eller en positiv anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) ved screening. Pasientene stod på et stabilt behandlingsregime (standardbehandling) for SLE som bestod av (alene eller i kombinasjon): kortikosteroider, antimalariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiver. Pasienter som hadde alvorlig, aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet (CNS) ble ekskludert.

Denne studien ble gjennomført i USA, Sør-Amerika, Europa og Asia. Medianalder for pasientene var 37 år (fra 18 til 77 år), og flertallet (94 %) var kvinner. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (86 %, 60 % brukte $> 7,5$ mg/dag prednisolon-ekvivalent), immunsuppressiva (46 %) og antimalariamidler (69 %). Pasientene ble randomisert i en 2:1 ratio til belimumab 200 mg eller placebo subkutan en gang ukentlig i 52 uker.

Ved baseline hadde 62,2 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10), hvorav 88 % av pasientene hadde mukokutan, 78 % hadde skjelett/muskulær, 8 % hadde hematologisk, 12 % hadde renal og 8 % hadde vaskulær organinvolvering.

Det primære effektendepunktet var et sammensatt endepunkt (SLE Responder Index) som definerte respons når hvert av følgende kriterier i uke 52 sammenlignet med baseline ble oppnådd:

- ≥ 4 -poengs reduksjon i SELENA-SLEDAI poengscore, og
- ingen ny "British Isles Lupus Assessment Group" (BILAG) A organområde poengscore eller 2 nye BILAG B organområde poengscore, og
- ingen forverring ($< 0,30$ poengøkning) i "Physician's Global Assessment" poengscore (PGA)

SLE Responder Index måler forbedring i SLE sykdomsaktivitet, uten forverring av noe organsystem eller av pasientens generelle tilstand.

Tabell 1. Responstrate i uke 52

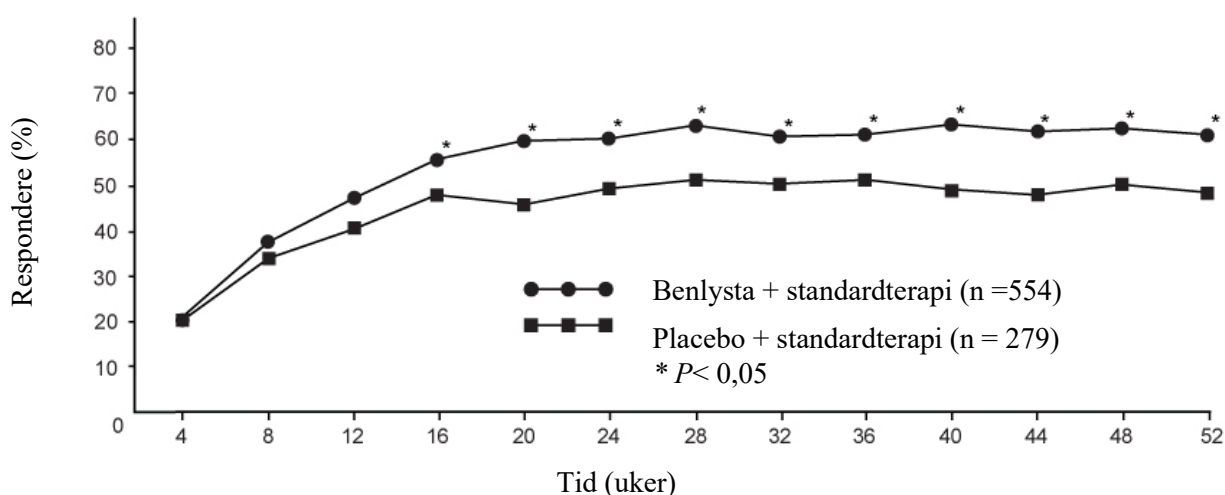
Respons¹	Placebo² (n = 279)	Benlysta² 200 mg ukentlig (n = 554)
SLE Responder Index	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Observert differanse vs. placebo		12,98 %
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Komponenter av SLE Responder Index		
Andel pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Andel pasienter uten forverring av BILAG-index	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Andel pasienter uten forverring i PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analyser ekskluderte alle forsøkspersoner som manglet en baseline vurdering for noen av komponentene (1 for placebo, 2 for Benlysta).

² Alle pasienter fikk standardterapi.

Forskjellene mellom behandlingsgruppene var tydelige innen uke 16 og vedvarte gjennom uke 52 (Figur 1).

Figur 1. Andel av SRI-respondere etter besøk



Oppbluss av SLE var definert ved hjelp av en modifisert SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Risiko for første oppbluss ble redusert med 22 % i løpet av 52 ukers observasjon i gruppen som fikk Benlysta sammenlignet med gruppen som fikk placebo (hasard ratio=0,78; p=0,0061). Median tid til første oppbluss hos pasienter som fikk oppbluss var forsinket hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med gruppen som fikk placebo (190 dager vs. 141 dager).

Alvorlige oppbluss ble observert hos 10,6 % av pasientene i gruppen som fikk Benlysta sammenlignet med 18,2 % av pasientene i gruppen som fikk placebo i løpet av en observasjonstid på 52 uker (observert behandlingsforskjell = -7,6 %). Risikoen for alvorlige oppbluss ble redusert med 49 % i løpet av de 52 observasjonsukene i gruppen som fikk Benlysta sammenlignet med gruppen som fikk placebo (hasard ratio=0,51; p=0,0004).

Median tid for første alvorlige oppbluss hos pasienter som hadde alvorlig oppbluss ble forsinket for pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo (171 dager vs. 118 dager).

Prosentandelen av pasienter som brukte mer enn 7,5 mg/daglig prednisolon (eller ekvivalent) ved baseline og som oppnådde minst 25 % reduksjon i kortikosteroiddose til en dose ekvivalent til prednisolon $\leq 7,5$ mg/daglig fra uke 40 gjennom uke 52, var 18,2 % i gruppen som fikk Benlysta og 11,9 % i gruppen som fikk placebo ($p=0,0732$).

Benlysta viste forbedring av fatigue sammenlignet med placebo målt ved FACIT-fatigue skala. Den gjennomsnittlige endring av poengscore i uke 52 fra baseline var signifikant større med Benlysta sammenlignet med placebo (4,4 vs. 2,7, $p=0,0130$).

Subgruppeanalyse av det primære endepunktet viste at den største nytten ble observert hos pasienter med høyere sykdomsaktivitet ved baseline, inkludert pasienter med SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10 eller hos pasienter som trengte steroider for å kontrollere sykdommen og pasienter med lave komplementnivåer.

En ytterligere, tidligere identifisert serologisk aktiv gruppe, bestående av pasienter med både lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline viste også en større relativ respons, se tabell 2 for resultater fra dette eksempelet på en gruppe med høyere sykdomsaktivitet.

Tabell 2. Pasienter med lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline

Subgruppe	Anti-dsDNA positive OG lav komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg ukentlig
SRI responsrate i uke 52 ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 ($p=0,0014$)
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		17,41
Alvorlig oppbluss i løpet av 52 uker:	(n = 108)	(n = 248)
Pasienter som fikk en alvorlig oppblussing (%)	31,5	14,1
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		17,4
Tid til alvorlig oppblussing [hasard ratio (95 % KI)]		0,38 (0,24; 0,61) ($p < 0,0001$)
Prednison-reduksjon ≥ 25 % fra baseline til $\leq 7,5$ mg/dag i løpet av uke 24 til 52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 ($p = 0,0844$)
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		9,3
Forbedring av FACIT-fatigue-score fra baseline i uke 52 (gjennomsnitt)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 ($p = 0,0324$)
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (gjennomsnittlig forskjell)		2,1

¹ Analyser av SRI responsrate ved uke 52 ekskluderte alle forsøkspersoner som manglet baseline vurdering (2 for Benlysta).

² Blant pasienter med baseline prednisondose $> 7,5$ mg/dag

Effekt og sikkerhet av Benlysta i kombinasjon med en enkel syklus med rituksimab har blitt undersøkt i en fase III, randomisert, dobbel-blindet, placebo-kontrollert 104-ukers klinisk studie med 292 pasienter (BLISS-BELIEVE). Det primære endepunktet var andelen av forsøkspersoner med

sykdomskontroll definert som SLEDAI-2K score ≤ 2 oppnådd uten immunsuppressiva og med kortikosteroider doseekvivalent med prednison ≤ 5 mg/dag ved uke 52. Dette ble oppnådd hos 19,4 % (n = 28/144) av pasientene behandlet med Benlysta i kombinasjon med rituksimab og hos 16,7 % (n = 12/72) av pasientene behandlet med Benlysta i kombinasjon med placebo (odds ratio 1,27; 95 % KI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). En høyere frekvens av bivirkninger (91,7 % mot 87,5 %), alvorlige bivirkninger (22,2 % mot 13,9 %) og alvorlige infeksjoner (9,0 % mot 2,8 %) ble observert hos pasienter behandlet med Benlysta i kombinasjon med rituksimab sammenlignet med Benlysta i kombinasjon med placebo.

Lupusnefritt

Subkutan injeksjon

Effekten og sikkerheten av Benlysta 200 mg administrert subkutan til pasienter med aktiv lupusnefritt er basert på data fra administrasjon av Benlysta 10 mg/kg kroppvekt intravenøst samt farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

I den ovenfor beskrevne SLE-studien med subkutan administrasjon ble pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt ekskludert. Tolv prosent av pasientene hadde imidlertid involvering av nyreorganomer ved baseline (basert på SELENA SLEDAI-vurdering). Følgende studie på aktiv lupusnefritt har blitt utført.

Intravenøs infusjon

Effekten og sikkerheten av Benlysta 10 mg/kg kroppvekt administrert intravenøst over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag, ble evaluert i en 104-ukers randomisert (1:1), dobbel-blindet, placebo-kontrollert, fase III studie (BEL114054) hos 448 pasienter med aktiv lupusnefritt. Pasientene hadde den kliniske diagnosen SLE ifølge ACR klassifiseringskriteriene, lupusnefritt klasse III, IV og/eller V bekreftet med biopsi og hadde aktiv nyresykdom ved screening som krevde standardbehandling. Standardbehandling inkluderte kortikosteroider, 0 til 3 intravenøse administrasjoner med metylprednisolon (500 til 1000 mg per administrasjon), etterfulgt av oralt prednison 0,5 til 1 mg/kg/dag med en total daglig dose ≤ 60 mg/dag og nedtrappende til ≤ 10 mg/dag ved uke 24 med:

- mykofenolatmofetil 1 til 3 g/dag oralt eller mykofenolatsodium 720 til 2160 mg/dag oralt for induksjon og vedlikehold, eller
- syklofosamid 500 mg intravenøst hver 2. uke for 6 infusjoner induksjonsbehandling etterfulgt av azatioprin oralt med måldose på 2 mg/kg/dag for vedlikehold.

Denne studien ble utført i Asia, Nord-Amerika, Sør-Amerika og Europa. Pasientenes medianalder var 31 år (intervall: 18 til 77 år), majoriteten (88 %) var kvinner.

Det primære effektendepunktet var Primær Effekt Renal Respons (PERR) ved uke 104 definert som en respons ved uke 100 bekreftet av en gjentatt måling ved uke 104 med følgende parametre: urin protein-kreatinin-ratio (uPKR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) og estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller ingen reduksjon i eGFR på > 20 % fra verdi før oppbluss.

De viktigste sekundære endepunktene inkluderte:

- Komplette Renal Respons (CRR) definert som en respons ved uke 100 bekreftet av en gjentatt måling ved uke 104 av følgende parametre: uPKR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) og eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² eller ingen reduksjon i eGFR på > 10 % fra verdi før oppbluss.
- PERR ved uke 52.
- Tid til nyrerelatert hendelse eller død (nyrerelatert hendelse definert som første hendelse av endestadium nyresykdom, doubling av serumkreatinin, forverret nyrefunksjon [definert som økt proteinuri, og/eller nedsatt nyrefunksjon], eller mottak av nyresykdomsrelatert forbudt behandling.

For PERR og CRR endepunktene måtte steroidbehandling bli redusert til ≤ 10 mg/dag fra uke 24 for å kunne bli vurdert som en responder. For disse endepunktene ble pasienter som avsluttet behandlingen tidlig, mottok forbudt behandling eller som trakk seg fra studien ansett som ikke-responderere.

Andelen av pasientene som oppnådde PERR ved uke 104 var signifikant høyere hos pasienter som mottok Benlysta sammenlignet med placebo. De viktigste sekundære endepunktene viste også signifikant forbedring med Benlysta sammenlignet med placebo (tabell 3).

Tabell 3. Effektnesultater hos voksne pasienter med lupusnefritt

	Placebo	Benlysta	Observert	Odds/hasard	P-
Effektendepunkt	(n = 223)	10 mg/kg	differanse	ratio vs.	verdi
		(n = 223)	vs. placebo	placebo	
				(95 % KI)	
PERR ved uke 104¹					
Respondere	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Komponenter av PERR					
Urin protein-kreatinin- ratio ≤ 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 eller ingen reduksjon i eGFR >20% fra verdi før oppbluss	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Ingen behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR ved uke 104¹					
Respondere	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Komponenter av CRR					
Urin protein-kreatinin- ratio < 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 eller ingen reduksjon i eGFR >10% fra verdi før oppbluss	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Ingen behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR ved uke 52¹					
Respondere	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tid til nyrerelatert hendelse eller død¹					
Prosentandel av pasienter med hendelse ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tid til hendelse [Hazard ratio (95 % KI)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

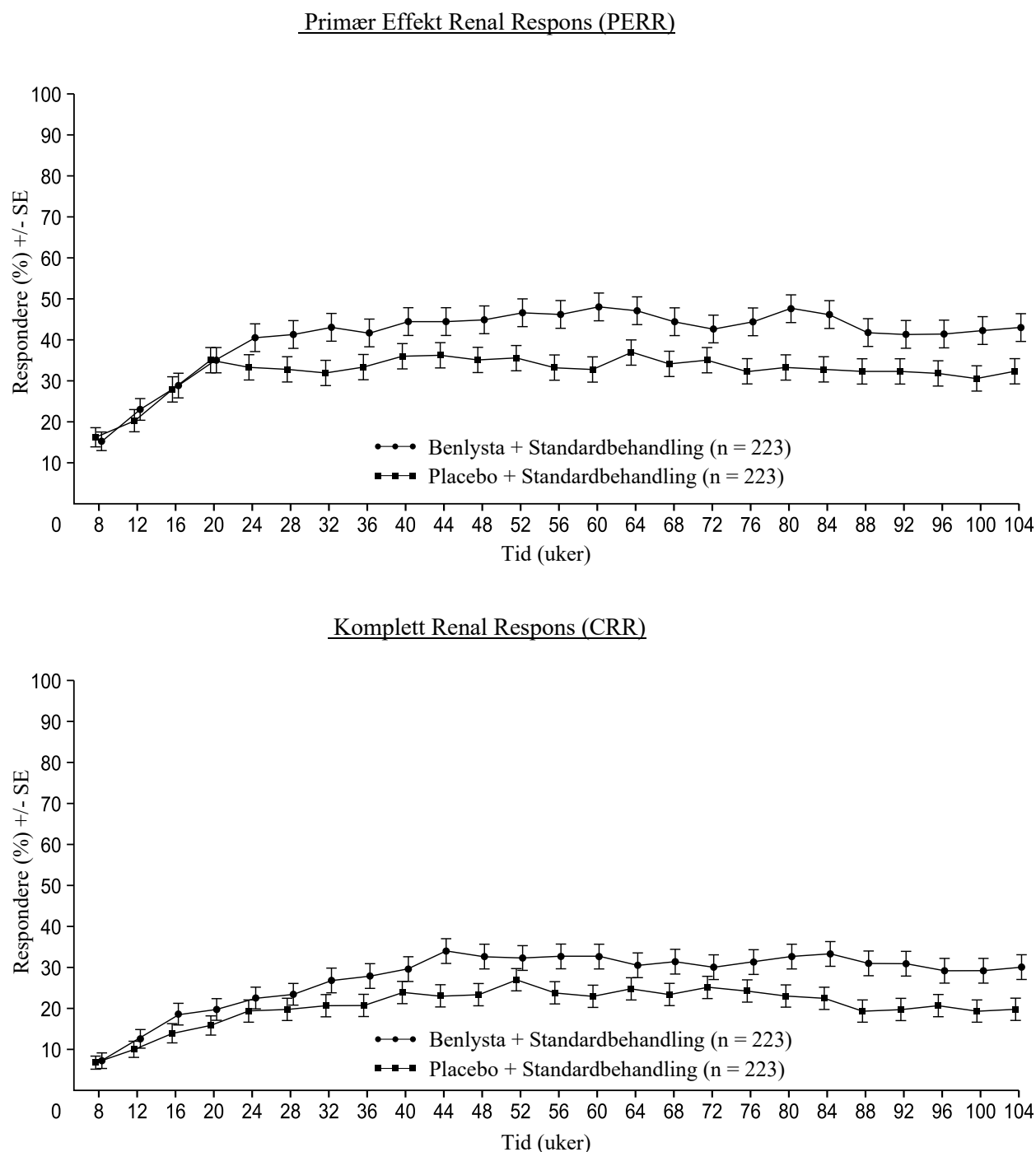
¹PERR ved uke 104 var den primære effektanalysen. CRR ved uke 104, PERR ved uke 52 og tid til nyrerelatert hendelse eller død var inkludert i prespesifisert testhierarki.

²Ved ekskludering av dødsfall fra analysen (1 for Benlysta; 2 for placebo), var prosentandelen av pasienter med nyrerelatert hendelse 15,2 % for Benlysta sammenlignet med 27,4 % for placebo (HR = 0,51; 95 % KI: 0,34, 0,78).

³Behandlingssvikt: Pasienter som tok medisiner som var forbudt i henhold til protokoll.

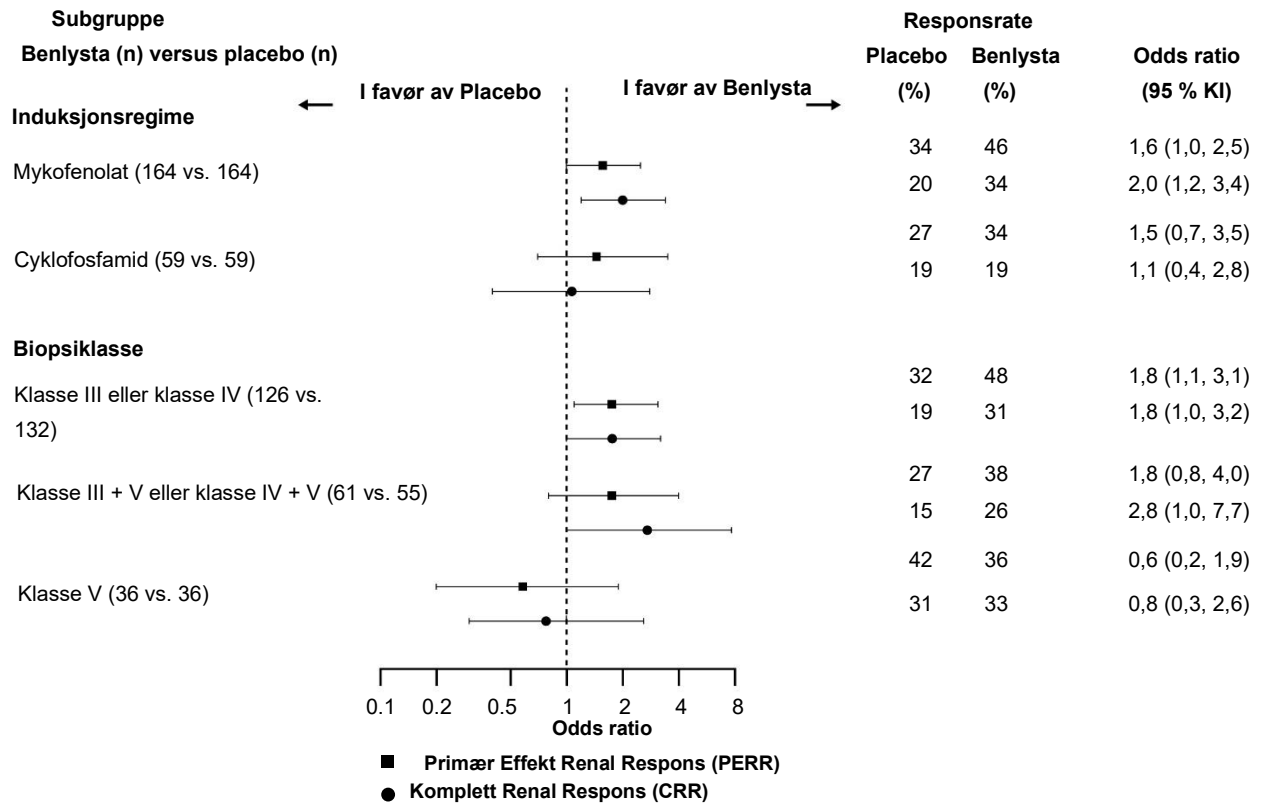
En numerisk større prosentandel av pasientene som mottok Benlysta oppnådde PERR fra uke 24 sammenlignet med placebo, og denne behandlingsforskjellen ble opprettholdt til uke 104. Fra uke 12 oppnådde en numerisk større prosentandel av pasienter som mottok Benlysta CRR sammenlignet med placebo, og den numeriske forskjellen ble opprettholdt til uke 104 (figur 2).

Figur 2. Responsrater hos voksne med lupusnefritt ved besøk



I deskriptive subgruppeanalyser ble viktige effektendepunkter (PERR og CRR) undersøkt ved induksjonsregime (mykofenolat eller cyklofosamid) og biopsiklasse (klasse III eller IV, klasse III + V eller klasse IV + V, eller klasse V) (figur 3).

Figur 3. Odds ratio av PERR og CRR ved uke 104 på tvers av subgrupper



Alder og etnisitet

Alder

Det var ingen observerte forskjeller i effekt eller sikkerhet hos pasienter med SLE ≥ 65 år som fikk Benlysta intravenøst eller subkutan sammenlignet med den totale populasjonen i placebo-kontrollerte studier. Antall pasienter ≥ 65 år (62 pasienter for effekt og 219 for sikkerhet) er imidlertid ikke tilstrekkelig for å fastslå om de responderer ulikt fra yngre pasienter.

Mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse

Det var for få mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse inkludert i de placebo-kontrollerte studiene med subkutan administrasjon av Benlysta til å trekke relevante konklusjoner om effektene av etnisitet på de kliniske utfallene.

Sikkerhet og effekt av Benlysta administrert intravenøst har vært studert hos mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i preparatomtalen for Benlysta 120 mg og 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pediatrisk populasjon

SLE

Subkutan injeksjon

Sikkerhet og effekt av Benlysta administrert subkutan til pediatriske pasienter i alderen 5 til < 18 år med aktiv SLE støttes av en populasjonsfarmakokinetisk modell og simulering som integrerer data fra en åpen farmakokinetisk studie med 25 pediatriske pasienter med aktiv SLE som fikk administrert Benlysta subkutan (200908), og en studie med pediatriske pasienter med aktiv SLE som fikk administrert Benlysta intravenøst (PLUTO) som beskrevet nedenfor (se pkt. 5.2).

Intravenøs infusjon

Sikkerhet og effekt av Benlysta ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert 52-ukers studie (PLUTO) hos 93 pediatriske pasienter med klinisk diagnose SLE i henhold til ACR-klassifikasjonskriteriene. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom, definert som en SELENA-SLEDAI-poengscore ≥ 6 og positive autoantistoffer ved screening som beskrevet i voksenstudiene. Pasientene var på et stabilt SLE-behandlingsregime (standardbehandling) og hadde lignende inklusjonskriterier som i voksenstudiene. Pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt, alvorlig aktiv CNS-lupus, primær immunsvikt, IgA-mangel eller akutte eller kroniske infeksjoner som krevde behandling, ble ekskludert fra studien. Studien ble utført i USA, Sør-Amerika, Europa og Asia. Pasientens medianalder var 15 år (fra 6 til 17 år). I 5- til 11-årsgruppen ($n = 13$) varierte SELENA-SLEDAI-poengscore fra 4 til 13, og i 12- til 17-årsgruppen ($n = 79$) varierte SELENA-SLEDAI-poengscore fra 4 til 20. Flertallet (94,6 %) av pasientene var kvinner. Studien var ikke drevet for noen statistiske sammenligninger, og alle data er beskrivende.

Det primære effektendepunktet var SLE Responder Index (SRI) ved uke 52 som beskrevet i intravenøse studier hos voksne. Det var en høyere andel pediatriske pasienter som oppnådde SRI-respons hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo. Responsen for de enkelte komponentene i endepunktet var i samsvar med responsen for SRI (tabell 4).

Tabell 4. Pediatrisk responsrate ved uke 52

Respons¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Komponenter av SLE Responder Index		
Prosent av pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Prosent av pasienter uten forverring etter BILAG indeks (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Prosent av pasienter uten forverring av PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Analysene ekskluderte forsøkspersoner som ikke fikk en baseline-vurdering for noen av komponentene (1 for placebo).

Blant pasienter som opplevde en alvorlig oppblussing, var median studiedag for første alvorlige oppblussing dag 150 i Benlysta-gruppen og dag 113 i placebogruppen. Alvorlige oppblussing ble observert hos 17,0 % i Benlysta-gruppen sammenlignet med 35,0 % i placebogruppen i løpet av de 52 ukene med observasjon (observert behandlingsforskjell = 18,0 %; hazard ratio = 0,36, 95 % KI: 0,15, 0,86). Dette var i samsvar med funnene fra de intravenøse kliniske studiene hos voksne.

Ved bruk av Juvenile SLE Response Evaluation Criteria fra Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) viste en høyere andel pediatriske pasienter som fikk Benlysta bedring sammenlignet med de som fikk placebo (tabell 5).

Tabell 5. PRINTO/ACR responsrate ved uke 52

	Andel av pasienter med minst 50 % bedring i minst 2 av 5 komponenter¹ og ikke mer enn én av de gjenværende som forverres med mer enn 30 %		Andel av pasienter med minst 30 % bedring i minst 3 av 5 komponenter¹ og ikke mer enn én av de gjenværende som forverres med mer enn 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Respons, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Observert forskjell vs. placebo		25,38		25,33
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹ De fem PRINTO/ACR-komponentene var prosentvis endring ved uke 52 i: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI-poengscore, 24-timers proteinuri og Pediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC) fysisk fungerende domenescore.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De subkutane farmakokinetiske parametrene angitt under er basert på estimerte populasjonsparametre for 661 personer, bestående av 554 SLE-pasienter og 107 friske personer som fikk Benlysta subkutant.

Absorpsjon

Benlysta i ferdigfylt penn administreres ved subkutan injeksjon.

Etter subkutan administrasjon var biotilgjengeligheten av belimumab omtrent 74 %. Steady-state eksponering ble oppnådd etter omtrent 11 uker med subkutan administrasjon. Den maksimale serumkonsentrasjonen ($C_{\max}$) av belimumab ved steady-state var 108 mikrog/ml.

Distribusjon

Belimumab distribueres til vev med steady-state distribusjonsvolum på omtrent 5 liter.

Biotransformasjon

Belimumab er et protein hvor den forventede nedbrytningsmekanismen er degradering til små peptider og individuelle aminosyrer av bredt distribuerte proteolytiske enzymer. Vanlige biotransformasjonsstudier er ikke utført.

Eliminasjon

Etter subkutan administrasjon, hadde belimumab en terminal halveringstid på 18,3 dager. Systemisk clearance var 204 ml/dag.

Lupusnefritt-studie

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført hos 224 voksne pasienter med lupusnefritt som mottok Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst (dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag opptil 104 uker). På grunn av aktiv nyresykdom hos pasienter med lupusnefritt, var belimumabclearance initielt høyere enn observert i SLE-studier. Etter 24 uker med behandling og gjennom resten av studien, var imidlertid belimumabclearance og eksponering lik den som ble observert hos voksne pasienter med SLE som mottok belimumab 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst.

Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering, er steady-state gjennomsnittskonsentrasjoner av ukentlig subkutan administrering av belimumab 200 mg hos voksne med lupusnefritt forventet å være lik de som er observert hos voksne med lupusnefritt som mottok belimumab 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrik populasjon: De farmakokinetiske parametrene til belimumab administrert subkutant er basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 25 pasienter fra en farmakokinetisk fase II-studie hos pediatriske pasienter med SLE som fikk belimumab subkutant, og fase II-studien hos pediatriske pasienter med SLE som fikk belimumab intravenøst. Etter subkutan administrering av 200 mg belimumab til pediatriske pasienter i alderen 5 til under 18 år [ukentlig (pasienter som veier ≥ 50 kg), hver 10. dag (pasienter som veier 30 til < 50 kg) eller annenhver uke (pasienter som veier 15 til < 30 kg)], er steady-state gjennomsnittlig belimumabkonsentrasjon estimert til å være lik den hos voksne SLE-pasienter etter subkutan administrering av 200 mg belimumab ukentlig, og tilsvarende som hos pediatriske SLE-pasienter etter intravenøs administrasjon av belimumab 10 mg/kg kroppsvekt på dag 0, 14 og 28, og deretter med 4 ukers mellomrom. Simulert steady-state geometrisk gjennomsnitt $C_{\max}$, C_{avg} , $C_{\min}$ og AUC (beregnet over doseringsintervallet) er estimert til å være 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/mL}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ og 834 dag $\cdot\mu\text{g/ml}$ for pediatriske pasienter som veier ≥ 50 kg som får belimumab én gang per uke, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/mL}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ og 1051 dag $\cdot\mu\text{g/ml}$ for pediatriske

pasienter som veier 30 til < 50 kg og får belimumab hver 10. dag, og 119 µg/ml, 103 µg/mL, 79 µg/ml og 1438 dag•µg/ml for pediatriske pasienter som veier 15 til < 30 kg og får belimumab annenhver uke.

Eldre: Benlysta er studert hos et begrenset antall eldre pasienter. Eksponering for belimumab ble ikke påvirket av alder i den subkutane populasjonsbaserte farmakokinetiske analysen. Tatt i betraktning det lave antallet pasienter ≥ 65 , kan imidlertid ikke en alderseffekt utelukkes helt.

Nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til belimumab. I løpet av den kliniske utviklingsfasen har Benlysta blitt studert hos et begrenset antall pasienter med SLE med mild (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 60 og < 90 ml/min), moderat (CrCl ≥ 30 og < 60 ml/min), eller alvorlig (CrCl ≥ 15 og < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon: 121 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og 30 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon fikk Benlysta subkutant; 770 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, 261 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og 14 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon fikk Benlysta intravenøst.

Ingen klinisk signifikant reduksjon i systemisk clearance som resultat av nedsatt nyrefunksjon ble observert. Det anbefales derfor ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til belimumab. IgG1-molekyler, slik som belimumab, brytes ned av bredt distribuerte proteolytiske enzymer som ikke er begrenset til levervev, og det er lite sannsynlig at endringer i leverfunksjonen vil ha noen effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvekt/kroppsmasseindeks (BMI)

Effekter av kroppsvekt og BMI på eksponering av belimumab etter subkutan administrasjon hos voksne anses ikke som klinisk relevante. Det var ingen signifikant innvirkning på effekt eller sikkerhet basert på vekt. Det anbefales derfor ingen dosejustering hos voksne.

Effektene av kroppsvekt på eksponering for belimumab etter subkutan administrasjon hos pediatriske pasienter er bestemt ved hjelp av en populasjonsfarmakokinetisk modell. Pediatriske pasienter med lavere kroppsvekt har lavere belimumabclearance og lavere distribusjonsvolum, noe som resulterer i økt eksponering. For å sikre at eksponeringen for belimumab holder seg innenfor akseptable grenser og er konsistent i hele det pediatriske vektområdet, får pasienter med lavere kroppsvekt belimumab sjeldnere (se pkt. 4.2).

Overgang fra intravenøs til subkutan administrasjon

SLE

Pasienter med SLE som gikk over fra 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke til et 200 mg subkutant regime, som brukte et bytteintervall fra 1 til 4 uker, hadde pre-dose belimumab serumkonsentrasjoner ved deres første subkutane dose som var nær deres senere subkutane steady-state trough-konsentrasjon (se punkt 4.2). Basert på simuleringer med populasjonsfarmakokinetiske parametre var gjennomsnittlig steady-state-belimumabkonsentrasjon for 200 mg subkutant hver uke (hos voksne pasienter og hos pediatriske pasienter 5 til under 18 år og ≥ 50 kg), hver 10. dag (hos pediatriske pasienter 5 til under 18 år og 30 til < 50 kg) eller annenhver uke (hos pediatriske pasienter 5 til under 18 år og 15 til < 30 kg) lignende som 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver fjerde uke.

Lupusnefritt

En til 2 uker etter fullføring av de første 2 intravenøse dosene forventes det at pasienter med lupusnefritt som gikk over fra 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst til 200 mg subkutant ukentlig, har lignende gjennomsnittlig belimumab serumkonsentrasjon som pasienter dosert med 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke basert på populasjonsfarmakokinetiske simuleringer (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell helsefare for mennesker ved administrering av gjentatte doser basert på studier av toksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Intravenøs og subkutan administrering hos aper resulterte i en forventet reduksjon av antallet B-celler i perifert og lymfoid vev uten assosierte toksikologiske funn.

Reproduksjonsstudier har vært utført hos drektige cynomolgusaper som fikk belimumab 150 mg/kg kroppsvekt ved intravenøs infusjon (omtrent 9 ganger antatt maksimal klinisk eksponering hos mennesker) hver 2. uke i opptil 21 uker. Behandling med belimumab var ikke assosiert med noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til maternal toksisitet, utviklingstoksisitet eller teratogenisitet.

Behandlingsrelaterte funn var begrenset til forventet reversibel reduksjon av B-celler hos både drektige og avkom, og til reversibel reduksjon av IgM hos avkom. Antallet B-celler ble gjenopprettet etter opphør av belimumab-behandling med omtrent 1 år post-partum hos voksne aper og ved 3 måneders alder hos avkom; IgM-nivåene hos avkom eksponert for belimumab *in utero* ble gjenopprettet ved 6 måneders alder.

Påvirkning på fertilitet hos hann- og hunnaper ble undersøkt i en 6-måneders toksikologistudie med gjentatte doser av belimumab på 50 mg/kg kroppsvekt eller høyere. Ingen behandlingsrelaterte endringer ble sett i reproduksjonsorganene hos kjønnsmodne hann- eller hunndyr. En uformell vurdering av menstruasjonssyklus hos hunnene viste ingen belimumab-relaterte endringer.

Siden belimumab er et monoklonalt antistoff er det ikke utført noen gentoksisitetsstudier. Ingen karsinogenitetsstudier eller studier på fertilitet (mannlig eller kvinnelig) er utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Argininhydroklorid
Histidin
Histidinmonohydroklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

En enkel Benlystaferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C i opptil 12 timer. Den ferdigfylte pennen må beskyttes mot lys og kastes hvis den ikke brukes innen 12 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sprøyte av type 1-glass, som inneholder 1 ml oppløsning, med en fiksert kanyle (rustfritt stål) i en ferdigfylt penn.

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 og 4 ferdigfylte penner og flerpakning som inneholder 12 en-dose ferdigfylte penner (3 pakninger med 4 ferdigfylte penner).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Omfattende instruksjoner for subkutan administrasjon av Benlysta i en ferdigfylt penn står bakerst i pakningsvedlegget (Trinnvise instruksjoner).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/700/003 1 ferdigfylt penn
EU/1/11/700/004 4 ferdigfylte penner
EU/1/11/700/005 12 (3x4) ferdigfylte penner (flerpakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011
Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte à 1 ml inneholder 200 mg belimumab.

Belimumab er et humant, IgG1 λ monoklonalt antistoff, produsert i en mammalsk cellelinje (NS0) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,1 mg polysorbat 80.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon)

En klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, med en pH på 6 og en osmolalitet på 270 – 320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Benlysta er indisert som tilleggsbehandling hos voksne pasienter med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling (se pkt. 5.1).

Benlysta er indisert i kombinasjon med immunsuppressiv behandling for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (se pkt. 4.2 and 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Benlysta bør initieres og følges opp av en kvalifisert lege med erfaring i diagnostisering og behandling av SLE. Det er anbefalt at den første subkutane injeksjonen av Benlysta blir gitt under veiledning av kvalifisert helsepersonell på et sted hvor ressurser til å håndtere hypersensitivitetsreaksjoner er umiddelbart tilgjengelige, hvis nødvendig. Helsepersonellet skal gi grundig opplæring i subkutan teknikk og informere om tegn og symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.4). En pasient kan selv injisere eller en omsorgsperson kan administrere Benlysta etter at helsepersonell har avgjort at dette er hensiktsmessig.

Dosering

SLE

Anbefalt dose er 200 mg én gang i uken, administrert subkutan. Dosering er ikke basert på vekt (se pkt. 5.2). Pasientens tilstand bør vurderes kontinuerlig. Seponering av behandling med Benlysta skal vurderes dersom det ikke er noen bedring i sykdomskontroll etter 6 måneders behandling.

Lupusnefritt

Hos pasienter som starter behandling med Benlysta for aktiv lupusnefritt, er anbefalt doseringsregime én 400 mg dose (to 200 mg injeksjoner) én gang per uke for 4 doser, deretter 200 mg én gang per uke. Hos pasienter som fortsetter behandling med Benlysta for aktiv lupusnefritt, er anbefalt doseringsregime 200 mg én gang per uke. Benlysta skal brukes i kombinasjon med kortikosteroider og mykofenolat eller cyklofosfamid for induksjon, eller mykofenolat eller azatioprin for vedlikehold. Pasientens tilstand bør vurderes kontinuerlig.

Glemte doser

Dersom en dose glemmes, anbefales det å administrere den så fort som mulig. Deretter kan pasienten gjenoppta dosering på den faste administrasjonsdagen, eller starte en ny plan fra dagen den glemte dosen ble administrert.

Endring av planlagt doseringsdag

Hvis pasienter ønsker å endre sin planlagte doseringsdag, kan en ny dose gis på den nye foretrukne ukedagen. Deretter kan pasienten fortsette med den nye planen fra denne dagen, selv om doseringsintervallet midlertidig kan bli mindre enn vanlig.

Overgang fra intravenøs til subkutan administrasjon

SLE

Hvis en pasient med SLE skal bytte fra Benlysta intravenøs administrasjon til subkutan administrasjon, må den første subkutane injeksjonen administreres 1 til 4 uker etter den siste intravenøse dosen (se pkt. 5.2).

Lupusnefritt

Hvis en pasient med lupusnefritt skal bytte fra Benlysta intravenøs administrasjon til subkutan administrasjon, anbefales det at den første dosen på 200 mg injiseres subkutan 1 til 2 uker etter den siste intravenøse dosen. Dette byttet kan skje når som helst etter at pasienten har fullført de første 2 intravenøse dosene (se pkt. 5.2).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Data på pasienter ≥ 65 år er begrenset (se pkt. 5.1). Benlysta bør brukes med forsiktighet hos eldre. Det kreves ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Belimumab er studert hos et begrenset antall SLE-pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På bakgrunn av tilgjengelig informasjon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. På grunn av manglende data anbefales likevel forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke studier med Benlysta har vært utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er lite sannsynlig at det kreves dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

SLE

Subkutan administrasjon av Benlysta med ferdigfylt sprøyte hos pasienter som er 5 år og opp til under 18 år har ikke blitt evaluert, og det anbefales å administrere Benlysta subkutan med den ferdigfylte pennen. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseanbefalinger for Benlysta i en ferdigfylt sprøyte kan gis.

Sikkerhet og effekt av Benlysta subkutan administrasjon hos barn under 5 år eller mindre enn 15 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Lupusnefritt

Sikkerhet og effekt av Benlysta subkutan administrasjon hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Den ferdigfylte sprøyten må kun brukes til subkutan injeksjon. Anbefalt injeksjonssted er mage eller lår. Når det injiseres i samme område, må pasienter rådes til å bruke ulike injeksjonssteder for hver injeksjon. Injeksjoner skal ikke settes i områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Når en dose på 400 mg administreres på det samme stedet, er det anbefalt at de 2 individuelle injeksjonene på 200 mg blir administrert minst 5 cm (cirka 2 tommer) fra hverandre.

Detaljerte instruksjoner for subkutan administrasjon av Benlysta i en ferdigfylt sprøyte står på slutten av pakningsvedlegget (se Trinnvise instruksjoner).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Benlysta er ikke studert hos følgende pasientgrupper og er derfor ikke anbefalt ved:

- alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet
- hiv
- har eller har hatt hepatitt B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG < 400 mg/dl) eller IgA-mangel (IgA < 10 mg/dl)
- anamnese med transplantasjon av større organ eller hematopoetisk stamcelle-/benmargstransplantasjon eller nyretransplantasjon.

Samtidig bruk av B-cellerettet terapi

Tilgjengelige data støtter ikke samtidig bruk av rituksimab og Benlysta hos pasienter med SLE (se pkt. 5.1). Forsiktighet må utvises dersom Benlysta administreres samtidig med annen B-cellerettet terapi.

Hypersensitivitet

Administrasjon av subkutan eller intravenøs Benlysta kan resultere i hypersensitivitetsreaksjoner som kan være alvorlige og fatale. Dersom en alvorlig reaksjon oppstår, må administrering av Benlysta avbrytes og egnet medisinsk behandling gis (se pkt. 4.2). Risikoen for hypersensitivitetsreaksjoner er størst ved de to første dosene, men risikoen må likevel tas i betraktning ved hver administrasjon. Pasienter som tidligere har hatt mange allergiske reaksjoner på legemidler eller som har signifikant hypersensitivitet, kan ha økt risiko. Tilbakefall av klinisk signifikante reaksjoner etter initiell behandling av symptomer har også blitt observert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pasienter må informeres om at hypersensitivitetsreaksjoner er mulig, på samme dag eller flere dager etter administrasjon, og bli informert om potensielle tegn og symptomer og mulighet for gjentatte reaksjoner. Pasienter skal instrueres til å umiddelbart søke medisinsk hjelp dersom de får noen av disse symptomene. Pakningsvedlegget skal være tilgjengelig for pasienten. Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner har også blitt observert og omfatter symptomer som f.eks. utslett, kvalme, fatigue, myalgi, hodepine og ansiktsødem.

I kliniske studier med intravenøs administrasjon oppstod alvorlige infusjons- og hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner, bradykardi, hypotensjon, angioødem og dyspné. Referér til preparatomtale for Benlysta pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pkt. 4.4).

Infeksjoner

Virkningsmekanismen til belimumab kan øke risiko for utvikling av infeksjoner hos voksne og barn med lupus, inkludert opportunistiske infeksjoner, og yngre barn kan ha økt risiko. I kontrollerte kliniske studier oppstod fatale infeksjoner (f.eks. lungebetennelse og sepsis) oftere hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo. Totalt sett var insidensen av alvorlige infeksjoner lik i Benlysta- og placebogruppene (se pkt. 4.8). Pneumokokkvaksinering bør vurderes før oppstart av behandling med Benlysta. Behandling med Benlysta skal ikke startes hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner (inkludert alvorlige kroniske infeksjoner). Leger må utvise forsiktighet og vurdere nøye om fordelene forventes å oppveie risiko når det vurderes bruk av Benlysta til pasienter med tilbakevendende infeksjon i anamnesen. Leger må råde pasienter til å ta kontakt med helsepersonell hvis de utvikler symptomer på en infeksjon. Pasienter som utvikler en infeksjon under behandling med Benlysta må følges opp nøye og opphold i immunsuppressiv behandling inkludert Benlysta må overveies nøye til infeksjonen er over. Risiko ved bruk av Benlysta hos pasienter med aktiv eller latent tuberkulose er ikke kjent.

Depresjon og suicidalitet

Psykiatriske lidelser (depresjon, selvmordstanker og suicidal atferd, inkludert selvmord) har i kontrollerte kliniske studier med intravenøs og subkutan administrasjon, blitt rapportert oftere hos pasienter som får Benlysta (se pkt. 4.8). Leger skal vurdere risikoen for depresjon og selvmord i lys av pasientens sykehistorie og nåværende psykiatriske status før oppstart av behandling med Benlysta, og skal fortsette å overvåke pasientene under behandlingen. Leger må råde pasienter (eller eventuelle omsorgspersoner) til å ta kontakt med helsepersonell/lege ved nye eller forverrede psykiatriske symptomer. Det skal vurderes å avbryte behandlingen hos pasienter som opplever slike symptomer.

Alvorlige kutane bivirkninger

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling. Pasienter bør informeres om

tegn og symptomer på SJS og TEN, og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør Benlysta seponeres øyeblikkelig, og alternativ behandling vurderes. Hvis pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av Benlysta, må behandling med Benlysta ikke gjenopptas hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har vært rapportert ved Benlysta-behandling for SLE. Leger må være spesielt oppmerksomme på symptomer som kan tyde på PML og som pasienter ikke nødvendigvis legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske tegn eller symptomer). Pasienter skal overvåkes for alle slike nye eller forverrede symptomer eller tegn, og dersom slike symptomer/tegn oppstår må henvisning til en nevrolog og hensiktsmessige diagnostiske tiltak for PML vurderes som klinisk indisert. Dersom det mistenkes PML, skal immunsuppressiv behandling, inkludert Benlysta, utsettes til PML er utelukket. Hvis PML er bekreftet, skal immunsuppressiv behandling, inkludert Benlysta, seponeres.

Immunisering

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig eller mindre enn 30 dager før Benlysta-behandling, ettersom klinisk sikkerhet ikke er fastslått. Ingen data er tilgjengelige på sekundær overføring av infeksjon fra personer som får levende vaksiner til personer som behandles med Benlysta.

På grunn av virkningsmekanismen kan belimumab interferere med responsen på immuniseringen. I en mindre studie som evaluerte responsen på en 23-valent pneumokokkvaksine, var imidlertid generelt immunresponser mot de ulike serotypene lignende hos SLE-pasienter som fikk Benlysta, sammenlignet med dem som fikk standard immunsuppressiv behandling på vaksinasjonstidspunktet. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner om responsen på andre vaksiner.

Begrensede data antyder at Benlysta ikke i betydelig grad påvirker evnen til å opprettholde en beskyttende immunrespons fra immunisering som ble utført før administrering av Benlysta. I en substudie opprettholdt en liten gruppe av pasienter som tidligere hadde gjennomgått enten tetanus-, pneumokokk- eller influensavaksinasjoner et beskyttende antistoffnivå etter behandling med Benlysta.

Malignitet og lymfoproliferative sykdommer

Immunmodulerende legemidler, inkludert Benlysta, kan øke risiko for malignitet. Forsiktighet anbefales når det vurderes behandling med belimumab hos pasienter med tidligere malignitet, eller når det vurderes å fortsette behandling hos pasienter som utvikler malignitet. Det er ikke utført studier med pasienter diagnostisert med kreftsykdom i løpet av de siste 5 år med unntak av pasienter med basalcelle- eller plateepitelkreft i huden, eller kreft i livmorhalsen, der kreften er fjernet kirurgisk eller tilstrekkelig behandlet.

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80 (se pkt. 2), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen *in vivo* interaksjonsstudier har blitt utført. Dannelsen av noen CYP450-enzym er supprimert av økte nivåer av enkelte cytokiner under kronisk inflammasjon. Det er ikke kjent om belimumab kan være en indirekte modulator av slike cytokiner. En risiko for en indirekte reduksjon av CYP-aktivitet av belimumab kan ikke utelukkes. Ved oppstart eller seponering av belimumab skal terapeutisk

overvåkning vurderes hos pasienter som behandles med CYP-substrater med en smal terapeutisk indeks, der dosen justeres individuelt (f.eks. warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under Benlysta-behandlingen og i minst 4 måneder etter siste behandling.

Graviditet

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av Benlysta hos gravide kvinner. I tillegg til en forventet farmakologisk effekt, dvs. reduksjon av B-celler, indikerer ikke dyrestudier hos aper noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Benlysta bør ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt Benlysta utskilles i morsmelk hos mennesker, eller absorberes systemisk etter inntak. Belimumab ble imidlertid detektert i morsmelk fra hunnaper som fikk 150 mg/kg kroppsvekt administrert hver 2. uke.

Fordi morens antistoffer (IgG) utskilles i morsmelk anbefales det at det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Benlysta skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekter av belimumab på fertilitet hos mennesker. Effekter på fertilitet hos hanner og hunner har ikke formelt blitt evaluert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke forventet negative innvirkninger på slike aktiviteter ut i fra farmakologien til belimumab. Det anbefales at pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen til Benlysta tas i betraktning, når man skal vurdere evnen til å utføre oppgaver som krever god dømmekraft og gode motoriske og kognitive evner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av belimumab hos pasienter med SLE har blitt evaluert i tre placebokontrollerte studier med intravenøs administrasjon før markedsføring og en påfølgende regional placebokontrollert studie med intravenøs administrasjon, en placebokontrollert studie med subkutan administrasjon og to placebokontrollerte studier med intravenøs administrasjon etter markedsføring. Sikkerheten hos pasienter med aktiv lupusnefritt har blitt evaluert i en placebokontrollert studie med intravenøs administrasjon.

Dataene presentert i tabellen nedenfor reflekterer eksponering hos 674 pasienter med SLE fra de tre kliniske studiene før markedsføring og 470 pasienter i den påfølgende placebokontrollerte studien for Benlysta administrert intravenøst (10 mg/kg kroppsvekt over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag i opptil 52 uker) og 556 pasienter med SLE eksponert for Benlysta subkutan (200 mg en gang ukentlig i opptil 52 uker). Sikkerhetsdata presentert inkluderer data utover uke 52

hos noen pasienter med SLE. Dataene reflekterer ytterlig eksponering hos 224 pasienter med aktiv lupusnefritt som fikk Benlysta intravenøst (10 mg/kg kroppsvekt i opptil 104 uker). Data fra rapporter etter markedsføring er også inkludert.

Flesteparten av pasientene fikk også en eller flere av følgende behandlinger for SLE samtidig: kortikosteroider, immunmodulerende legemidler, antimalariamidler, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.

Bivirkninger ble rapportert hos 84 % av Benlysta-behandlede pasienter og 87 % av placebobehandlede pasienter. Den hyppigst rapporterte bivirkningen (≥ 5 % av pasientene med SLE behandlet med Benlysta i tillegg til standardbehandling og en frekvens på ≥ 1 % høyere enn placebo) var nasofaryngitt. Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 7 % av Benlysta-behandlede pasienter og 8 % av placebobehandlede pasienter.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 5 % av pasientene med aktiv lupusnefritt behandlet med Benlysta pluss standardbehandling) var øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon og herpes zoster. Andelen pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 12,9 % for Benlysta-behandlede pasienter og 12,9 % for placebo-behandlede pasienter.

Alvorlige kutane bivirkninger: Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er oppgitt i tabellen nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens. Frekvenskategoriene som er brukt er:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Ikke kjent	kan ikke estimeres fra tilgjengelig data

Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Oppgitt frekvens er den høyeste sett med den ene eller andre formuleringen.

Organsystemklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer ¹	Svært vanlige	Bakterielle infeksjoner, f.eks. bronkitt, urinveisinfeksjoner
	Vanlige	Viral gastroenteritt, faryngitt, nasofaryngitt, virale infeksjoner i de øvre luftveiene
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner ²
	Mindre vanlige	Anafylaktiske reaksjoner
	Sjeldne	Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon
	Mindre vanlige	Suicidal atferd, selvmordstanker
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Migrene
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonssted ³ , urtikaria, utslett
	Mindre vanlige	Angioødem
	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Smerter i ekstremitetene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner ² , pyreksi

¹ Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4 «Infeksjoner» for mer informasjon

² Hypersensitivitetsreaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner, inkludert anafylaksi og kan manifestere seg som en rekke symptomer inkludert hypotensjon, angioødem, urtikaria eller annet utslett, pruritus og dyspné. Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner som kan manifestere seg som en rekke av symptomer inkludert bradykardi, myalgi, hodepine, utslett, urtikaria, pyreksi, hypotensjon, hypertensjon, svimmelhet og artralgi. På grunn av overlapp mellom tegn og symptomer er det ikke mulig å skille mellom hypersensitivitetsreaksjoner og infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner i alle tilfeller.

³ Gjelder kun subkutan formulering.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data vist nedenfor er sammenslått fra de tre kliniske studiene med intravenøs administrasjon før markedsføring (kun 10 mg/kg kroppsvekt intravenøs dose) og den kliniske studien med subkutan administrasjon. «Infeksjoner» og «Psykiatriske lidelser» omfatter også data fra en studie etter markedsføring.

Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner og hypersensitivitet: Forekomsten av infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner og hypersensitivitet ble generelt sett på administrasjonsdagen, men akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan også oppstå flere dager etter

dosering. Pasienter som tidligere har hatt flere allergiske reaksjoner på legemidler eller har hatt signifikante hypersensitivitetsreaksjoner, kan ha økt risiko.

Forekomsten av infusjonsreaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner etter intravenøs administrasjon som oppsto innen 3 dager etter en infusjon var 12 % i gruppen som fikk Benlysta og 10 % i gruppen som fikk placebo, der henholdsvis 1,2 % og 0,3 % krevde en permanent behandlingsstopp.

Forekomsten av systemiske reaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner som oppsto innen 3 dager etter subkutan administrasjon var 7 % i gruppen som fikk Benlysta og 9 % i gruppen som fikk placebo. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner assosiert med Benlysta administrert subkutan og som krevde permanent behandlingsstopp ble rapportert hos 0,2 % av pasientene som mottok Benlysta og hos ingen av pasientene som mottok placebo.

Infeksjoner: Den totale forekomsten av infeksjoner i SLE-studier med intravenøs og subkutan administrasjon før markedsføring var 63 % i begge gruppene som fikk Benlysta eller placebo. Infeksjoner som oppsto hos minst 3 % av pasientene som fikk Benlysta og var minst 1 % hyppigere enn hos pasienter som fikk placebo var virale infeksjoner i de øvre luftveiene, bronkitt og bakterielle urinveisinfeksjoner. Alvorlige infeksjoner oppstod hos 5 % av pasientene som fikk Benlysta eller placebo; alvorlige opportunistiske infeksjoner utgjorde henholdsvis 0,4 % og 0 % av disse. Infeksjoner som førte til behandlingsstopp oppstod hos 0,7 % av pasientene som fikk Benlysta og 1,5 % av pasientene som fikk placebo. Noen infeksjoner var alvorlige eller fatale.

For informasjon om infeksjoner observert hos pediatriske pasienter med SLE, se avsnittet om pediatrisk populasjon nedenfor.

I lupusnefritt-studien fikk pasienter en bakgrunn av standardbehandling (se pkt. 5.1) og den totale forekomsten av infeksjoner var 82 % hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med 76 % hos pasienter som fikk placebo. Alvorlige infeksjoner forekom hos 13,8 % av pasientene som fikk Benlysta og hos 17,0 % hos pasientene som fikk placebo. Fatale infeksjoner forekom hos 0,9 % (2/224) av pasientene som fikk Benlysta og hos 0,9 % (2/224) av pasientene som fikk placebo.

I en randomisert, dobbeltblindet, 52-ukers SLE sikkerhetsstudie etter markedsføring (BEL115467), som vurderte mortalitet og spesifikke bivirkninger hos voksne, oppsto alvorlige infeksjoner hos 3,7 % av pasientene som fikk Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst) og hos 4,1 % av pasientene som fikk placebo. Fatale infeksjoner (f.eks. lungebetennelse og sepsis) oppsto hos 0,45 % (9/2002) av pasientene som fikk Benlysta og hos 0,15 % (3/2001) av pasientene som fikk placebo, mens forekomst av død uavhengig av årsak var 0,50 % (10/2002) hos pasientene som fikk Benlysta og 0,40 % (8/2001) hos pasientene som fikk placebo. De fleste fatale infeksjoner ble observert i løpet av de første 20 ukene av behandling med Benlysta.

Psykiatriske lidelser: Alvorlige psykiatriske hendelser ble rapportert hos 1,2 % (8/674) av pasientene som fikk Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt, og hos 0,4 % (3/675) av pasientene som fikk placebo i de kliniske SLE-studiene med intravenøs administrasjon før markedsføring. Alvorlig depresjon ble rapportert hos 0,6 % (4/674) av pasientene som fikk Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt, og hos 0,3 % (2/675) av pasientene som fikk placebo. To av pasientene som ble behandlet med Benlysta, begikk selvmord (inkludert én som fikk Benlysta 1 mg/kg kroppsvekt).

I en SLE-studie etter markedsføring ble alvorlige psykiatriske hendelser rapportert hos 1,0 % (20/2002) av pasientene som fikk Benlysta, og hos 0,3 % (6/2001) av pasientene som fikk placebo. Alvorlig depresjon ble rapportert hos 0,3 % (7/2002) av pasientene som fikk Benlysta, og hos < 0,1 % (1/2001) av pasientene som fikk placebo. Total forekomst av alvorlig(e) selvmordstanker eller suicidal atferd eller selvskading uten suicidal hensikt var 0,7 % (15/2002) hos pasienter som fikk Benlysta, og 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Selvmord ble ikke rapportert i noen av gruppene.

SLE-studiene med intravenøs administrasjon nevnt ovenfor ekskluderte ikke pasienter som tidligere har opplevd psykiatriske lidelser.

I den kliniske SLE-studien med subkutan administrasjon, som ekskluderte pasienter som tidligere har opplevd psykiatiske lidelser, ble alvorlige psykiatiske hendelser rapportert hos 0,2 % (1/556) av pasientene som fikk Benlysta, og hos ingen av pasientene som fikk placebo. Det ble ikke rapportert om noen hendelser relatert til alvorlig depresjon eller selvmord i noen av gruppene.

Leukopeni: Forekomsten av leukopeni rapportert som en bivirkning hos pasienter med SLE var 3 % i gruppen som fikk Benlysta og 2 % i gruppen som fikk placebo.

Reaksjoner på injeksjonsstedet: I den subkutane SLE-studien var frekvens av reaksjoner på injeksjonsstedet 6,1 % (34/556) og 2,5 % (7/280) for pasienter som fikk henholdsvis Benlysta og placebo. Disse reaksjonene på injeksjonsstedet (de mest vanlige var smerte, erytema, hematom, pruritus og indurasjon) var milde til moderate i alvorlighetsgrad. I flertallet av tilfellene måtte ikke behandlingen stoppes.

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen hos pediatriske pasienter er basert på én subkutan studie og én intravenøs studie.

I en 52-ukers åpen studie der 25 pediatriske pasienter (10 til 17 år) med SLE fikk subkutan Benlysta ved en sammenlignbar eksponering som for hos voksne (200 mg ved et fastsatt doseringsintervall basert på kroppsvekt, på bakgrunn av samtidig behandling), var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter som fikk Benlysta subkutan i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for belimumab.

I en 52-ukers placebokontrollert studie der 53 pasienter (6 til 17 år) med SLE fikk Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst på dag 0, 14, 28 og deretter hver 28. dag, på bakgrunn av samtidig behandling), ble det ikke observert noen nye sikkerhetssignaler i den pediatriske populasjonen 12 år og eldre (n = 43). Sikkerhetsdata for barn under 12 år (n = 10) er begrenset.

Infeksjoner

5- til 11-års gruppe: infeksjoner ble rapportert hos 8/10 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 3/3 pasienter som fikk placebo, og alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 1/10 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 2/3 pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

12- til 17-års gruppe: infeksjoner ble rapportert hos 22/43 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 25/37 pasienter som fikk placebo, og alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 3/43 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 3/37 pasienter som fikk placebo. I den åpne forlengelsesfasen var det én dødelig infeksjon hos en pasient som fikk Benlysta intravenøst.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av Benlysta. Bivirkninger rapportert i forbindelse med overdosetilfeller har vært i samsvar med de som er forventet for belimumab.

Det har vært gitt to doser på opptil 20 mg/kg kroppsvekt, administrert med 21 dagers mellomrom ved intravenøs infusjon til mennesker uten at det ble observert økt forekomst eller alvorlighet av bivirkninger sammenlignet med doser på 1, 4, eller 10 mg/kg kroppsvekt.

Dersom utilsiktet overdosering skulle forekomme, bør pasienten observeres nøye og passende støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, monoklonale antistoffer, ATC kode: L04AG04

Virkningsmekanisme

Belimumab er et humant IgG1 λ monoklonalt antistoff, spesifikt for løselig humant B-lymfocyt-stimulerende protein (BLyS, også kalt BAFF og TNFSF13B). Belimumab blokkerer binding av løselig BLyS, som er en B-celle-overlevelsesfaktor, til dens reseptorer på B-celler. Benlysta binder seg ikke direkte til B-celler, men ved å binde seg til BLyS hemmer belimumab overlevelse av B-celler, inkludert autoreaktive B-celler og reduserer differensiering av B-celler til immunoglobulin-produserende plasmaceller.

Pasienter med SLE og andre autoimmune sykdommer har forhøyede nivåer av BLyS. Det er en sammenheng mellom BLyS-nivået i plasma og sykdomsaktivitet ved SLE. Det relative bidrag av BLyS-nivået til patofysiologien til SLE er ikke fullstendig klarlagt.

Farmakodynamiske effekter

I uke 52 var mediane IgG-nivåer redusert med 11 % hos pasienter med SLE som fikk Benlysta sammenlignet med en økning på 0,7 % hos pasienter som fikk placebo.

Hos pasienter med anti-dsDNA antistoffer ved baseline, var mediane anti-dsDNA antistoffnivåer i uke 52 redusert med 56 % hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med 41 % hos pasienter som fikk placebo.

Hos pasienter med anti-dsDNA-antistoffer ved baselinje konverterte 18 % av pasientene behandlet med Benlysta til anti-dsDNA negativ sammenlignet med 15 % av pasientene som fikk placebo innen uke 52.

Hos pasienter med SLE med lave komplementnivåer ble normalisering av C3 og C4 observert innen uke 52 hos henholdsvis 42 % og 53 % av pasientene som fikk Benlysta og hos 21 % og 20 % av pasientene som fikk placebo.

Benlysta reduserte signifikant antallet sirkulerende, transisjonelle, naïve, og SLE B-celler i tillegg til plasmaceller ved uke 52. Reduksjon i naïve og transisjonelle B-celler, i tillegg til SLE B-celle undergruppen ble observert så tidlig som uke 8. Hukommelsesceller økte initialt, og avtok sakte mot baseline-nivåer innen uke 52.

B-celle- og IgG-responsen ble undersøkt i en langtids, ikke-kontrollert SLE forlengelsesstudie med intravenøs Benlysta. Etter sju og et halvt års behandling (inkludert 72-ukers moderstudie), ble en betydelig og vedvarende reduksjon i ulike B-celle undergrupper observert, og etter mer enn 7 års behandling var naïve B-celler redusert med median 87 %, hukommelses-B-celler med 67 %, aktiverte B-celler med 99 % og plasmaceller med 92 %. Etter ca. 7 år ble det observert en 28 % median reduksjon av IgG-nivåer, der 1,6 % av pasientene opplevde en reduksjon i IgG-nivåer til under 400 mg/dl. Forekomsten av rapporterte bivirkninger under studien forble stabil eller redusert.

Etter behandling med Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst) eller placebo hos pasienter med aktiv lupusnefritt var det en økning i serum IgG-nivåer som var assosiert med redusert proteinuri. I forhold til placebo ble mindre økninger i serum IgG-nivåer observert i Benlysta-gruppen som forventet med den kjente mekanismen av belimumab. Ved uke 104 var den mediane prosentøkningen fra baseline i IgG 17 % for Benlysta og 37 % for placebo. Reduksjoner av autoantistoffer, økninger i komplement, og reduksjoner i sirkulerende totale B-celler og B-celle undergrupper var i tråd med SLE-studiene.

I én intravenøs studie med pediatrike pasienter med SLE (6 til 17 år) og én subkutan studie med pediatrike pasienter med SLE (10 til 17 år) var den farmakodynamiske responsen i samsvar med data fra voksne (se pkt. 4.2).

Immunogenisitet

I den subkutane studien hvor serumprøver fra mer enn 550 voksne pasienter med SLE ble testet, ble ingen anti-belimumab antistoffer funnet under eller etter behandling med belimumab 200 mg subkutan. I lupusnefritt-studien hvor 224 voksne pasienter mottok Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst, ble ingen anti-belimumab-antistoffer funnet.

I én intravenøs studie med 6 til 17 år gamle pediatrike pasienter (n = 53) med SLE og én subkutan studie med 10 til 17 år gamle pediatrike pasienter (n = 25) med SLE utviklet ingen av pasientene antibelimumabantistoffer (se pkt. 4.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

SLE

Subkutan injeksjon

Effekten av Benlysta administrert subkutan ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 52-ukers fase III-studie (HGS1006-C1115; BEL112341) som inkluderte 836 voksne pasienter med en klinisk SLE-diagnose i henhold til "American College of Rheumatology" klassifiseringskriterier. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom, definert som en poengscore ≥ 8 i henhold til SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) og positive testresultater på anti-kjerne-antistoff (ANA eller anti-dsDNA) (ANA-nivå $\geq 1:80$ og/eller en positiv anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) ved screening. Pasientene stod på et stabilt behandlingsregime (standardbehandling) for SLE som bestod av (alene eller i kombinasjon): kortikosteroider, antimalariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiver. Pasienter som hadde alvorlig, aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet (CNS) ble ekskludert.

Denne studien ble gjennomført i USA, Sør-Amerika, Europa og Asia. Medianalder for pasientene var 37 år (fra 18 til 77 år), og flertallet (94 %) var kvinner. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (86 %, 60 % brukte $> 7,5$ mg/dag prednisolon-ekvivalent), immunsuppressiva (46 %) og antimalariamidler (69 %). Pasientene ble randomisert i en 2:1 ratio til belimumab 200 mg eller placebo subkutan en gang ukentlig i 52 uker.

Ved baseline hadde 62,2 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10), hvorav 88 % av pasientene hadde mukokutan, 78 % hadde skjelett/muskulær, 8 % hadde hematologisk, 12 % hadde renal og 8 % hadde vaskulær organinvolvering.

Det primære effektendepunktet var et sammensatt endepunkt (SLE Responder Index) som definerte respons når hvert av følgende kriterier i uke 52 sammenlignet med baseline ble oppnådd:

- ≥ 4 -poengs reduksjon i SELENA-SLEDAI poengscore, og
- ingen ny "British Isles Lupus Assessment Group" (BILAG) A organområde poengscore eller 2 nye BILAG B organområde poengscore, og
- ingen forverring ($< 0,30$ poengøkning) i "Physician's Global Assessment" poengscore (PGA)

SLE Responder Index måler forbedring i SLE sykdomsaktivitet, uten forverring av noe organsystem eller av pasientens generelle tilstand.

Tabell 1. Responstrate i uke 52

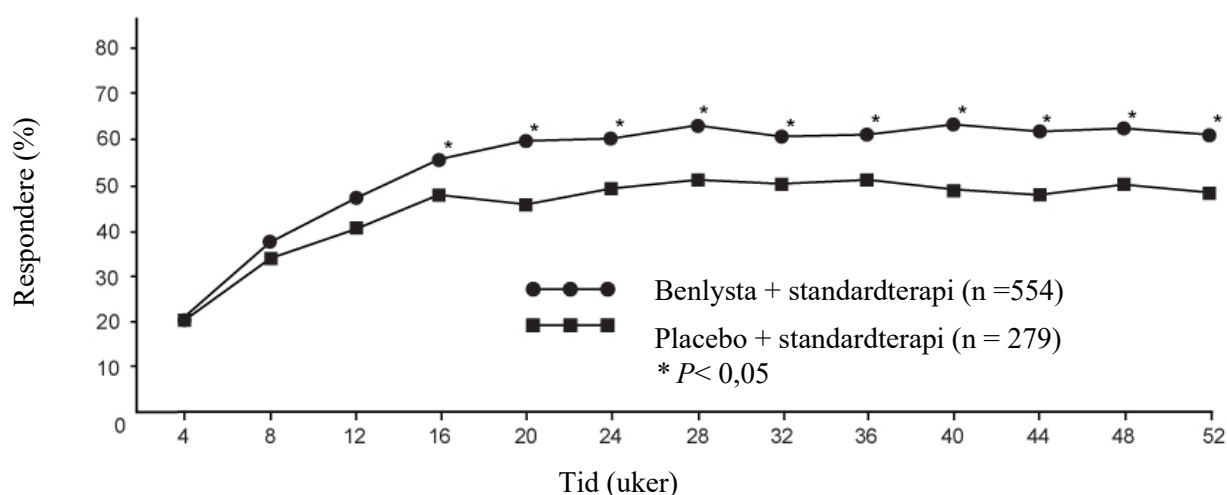
Respons ¹	Placebo ² (n = 279)	Benlysta ² 200 mg ukentlig (n = 554)
SLE Responder Index	48,4 %	61,4 % (p = 0,0006)
Observert differanse vs. placebo		12,98 %
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,68 (1,25; 2,25)
Komponenter av SLE Responder Index		
Andel pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI ≥ 4	49,1 %	62,3 % (p = 0,0005)
Andel pasienter uten forverring av BILAG-index	74,2 %	80,9 % (p = 0,0305)
Andel pasienter uten forverring i PGA	72,8 %	81,2 % (p = 0,0061)

¹ Analyser ekskluderte alle forsøkspersoner som manglet en baseline vurdering for noen av komponentene (1 for placebo, 2 for Benlysta).

² Alle pasienter fikk standardterapi.

Forskjellene mellom behandlingsgruppene var tydelige innen uke 16 og vedvarte gjennom uke 52 (Figur 1).

Figur 1. Andel av SRI-respondere etter besøk



Oppbluss av SLE var definert ved hjelp av en modifisert SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Risiko for første oppbluss ble redusert med 22 % i løpet av 52 ukers observasjon i gruppen som fikk Benlysta sammenlignet med gruppen som fikk placebo (hasard ratio=0,78; p=0,0061). Median tid til første oppbluss hos pasienter som fikk oppbluss var forsinket hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med gruppen som fikk placebo (190 dager vs. 141 dager).

Alvorlige oppbluss ble observert hos 10,6 % av pasientene i gruppen som fikk Benlysta sammenlignet med 18,2 % av pasientene i gruppen som fikk placebo i løpet av en observasjonstid på 52 uker (observert behandlingsforskjell = -7,6 %). Risikoen for alvorlige oppbluss ble redusert med 49 % i løpet av de 52 observasjonsukene i gruppen som fikk Benlysta sammenlignet med gruppen som fikk placebo (hasard ratio=0,51; p=0,0004).

Median tid for første alvorlige oppbluss hos pasienter som hadde alvorlig oppbluss ble forsinket for pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo (171 dager vs. 118 dager).

Prosentandelen av pasienter som brukte mer enn 7,5 mg/daglig prednisolon (eller ekvivalent) ved baseline og som oppnådde minst 25 % reduksjon i kortikosteroiddose til en dose ekvivalent til prednisolon $\leq$ 7,5 mg/daglig fra uke 40 gjennom uke 52, var 18,2 % i gruppen som fikk Benlysta og 11,9 % i gruppen som fikk placebo (p=0,0732).

Benlysta viste forbedring av fatigue sammenlignet med placebo målt ved FACIT-fatigue skala. Den gjennomsnittlige endring av poengscore i uke 52 fra baseline var signifikant større med Benlysta sammenlignet med placebo (4,4 vs. 2,7, p=0,0130).

Subgruppeanalyse av det primære endepunktet viste at den største nytten ble observert hos pasienter med høyere sykdomsaktivitet ved baseline, inkludert pasienter med SELENA SLEDAI poengscore $\geq$ 10 eller hos pasienter som trengte steroider for å kontrollere sykdommen og pasienter med lave komplementnivåer.

En ytterligere, tidligere identifisert serologisk aktiv gruppe, bestående av pasienter med både lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline viste også en større relativ respons, se tabell 2 for resultater fra dette eksempelet på en gruppe med høyere sykdomsaktivitet.

Tabell 2. Pasienter med lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline

Subgruppe	Anti-dsDNA positive OG lav komplement	
	Placebo	Benlysta 200 mg ukentlig
SRI responsrate i uke 52 ¹ (%)	(n = 108) 47,2	(n = 246) 64,6 (p=0,0014)
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		17,41
Alvorlig oppbluss i løpet av 52 uker:	(n = 108)	(n = 248)
Pasienter som fikk en alvorlig oppblussing (%)	31,5	14,1
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		17,4
Tid til alvorlig oppblussing [hasard ratio (95 % KI)]		0,38 (0,24; 0,61) (p< 0,0001)
Prednison-reduksjon $\geq$ 25 % fra baseline til $\leq$ 7,5 mg/dag i løpet av uke 24 til 52 ² (%)	(n = 70) 11,4	(n = 164) 20,7 (p = 0,0844)
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		9,3
Forbedring av FACIT-fatigue-score fra baseline i uke 52 (gjennomsnitt)	(n = 108) 2,4	(n = 248) 4,6 (p = 0,0324)
Observert behandlingsforskjell vs. placebo (gjennomsnittlig forskjell)		2,1

¹ Analyser av SRI responsrate ved uke 52 ekskluderte alle forsøkspersoner som manglet baseline vurdering (2 for Benlysta).

² Blant pasienter med baseline prednisondose > 7,5 mg/dag

Effekt og sikkerhet av Benlysta i kombinasjon med en enkel syklus med rituksimab har blitt undersøkt i en fase III, randomisert, dobbel-blindet, placebo-kontrollert 104-ukers klinisk studie med 292 pasienter (BLISS-BELIEVE). Det primære endepunktet var andelen av forsøkspersoner med

sykdomskontroll definert som SLEDAI-2K score ≤ 2 oppnådd uten immunsuppressiva og med kortikosteroider doseekvivalent med prednison ≤ 5 mg/dag ved uke 52. Dette ble oppnådd hos 19,4 % (n = 28/144) av pasientene behandlet med Benlysta i kombinasjon med rituksimab og hos 16,7 % (n = 12/72) av pasientene behandlet med Benlysta i kombinasjon med placebo (odds ratio 1,27; 95 % KI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). En høyere frekvens av bivirkninger (91,7 % mot 87,5 %), alvorlige bivirkninger (22,2 % mot 13,9 %) og alvorlige infeksjoner (9,0 % mot 2,8 %) ble observert hos pasienter behandlet med Benlysta i kombinasjon med rituksimab sammenlignet med Benlysta i kombinasjon med placebo.

Lupusnefritt

Subkutan injeksjon

Effekten og sikkerheten av Benlysta 200 mg administrert subkutan til pasienter med aktiv lupusnefritt er basert på data fra administrasjon av Benlysta 10 mg/kg kroppvekt intravenøst samt farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

I den ovenfor beskrevne SLE-studien med subkutan administrasjon ble pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt ekskludert. Tolv prosent av pasientene hadde imidlertid involvering av nyreorgan-domener ved baseline (basert på SELENA SLEDAI-vurdering). Følgende studie på aktiv lupusnefritt har blitt utført.

Intravenøs infusjon

Effekten og sikkerheten av Benlysta 10 mg/kg kroppvekt administrert intravenøst over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag, ble evaluert i en 104-ukers randomisert (1:1), dobbel-blindet, placebo-kontrollert, fase III studie (BEL114054) hos 448 pasienter med aktiv lupusnefritt. Pasientene hadde den kliniske diagnosen SLE ifølge ACR klassifiseringskriteriene, lupusnefritt klasse III, IV og/eller V bekreftet med biopsi og hadde aktiv nyresykdom ved screening som krevde standardbehandling. Standardbehandling inkluderte kortikosteroider, 0 til 3 intravenøse administrasjoner med metylprednisolon (500 til 1000 mg per administrasjon), etterfulgt av oralt prednison 0,5 til 1 mg/kg/dag med en total daglig dose ≤ 60 mg/dag og nedtrappende til ≤ 10 mg/dag ved uke 24 med:

- mykofenolatmofetil 1 til 3 g/dag oralt eller mykofenolatsodium 720 til 2160 mg/dag oralt for induksjon og vedlikehold, eller
- syklofosamid 500 mg intravenøst hver 2. uke for 6 infusjoner induksjonsbehandling etterfulgt av azatioprin oralt med måldose på 2 mg/kg/dag for vedlikehold.

Denne studien ble utført i Asia, Nord-Amerika, Sør-Amerika og Europa. Pasientenes medianalder var 31 år (intervall: 18 til 77 år), majoriteten (88 %) var kvinner.

Det primære effektendepunktet var Primær Effekt Renal Respons (PERR) ved uke 104 definert som en respons ved uke 100 bekreftet av en gjentatt måling ved uke 104 med følgende parametre: urin protein-kreatinin-ratio (uPKR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) og estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller ingen reduksjon i eGFR på > 20 % fra verdi før oppbluss.

De viktigste sekundære endepunktene inkluderte:

- Komplette Renal Respons (CRR) definert som en respons ved uke 100 bekreftet av en gjentatt måling ved uke 104 av følgende parametre: uPKR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) og eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² eller ingen reduksjon i eGFR på > 10 % fra verdi før oppbluss.
- PERR ved uke 52.
- Tid til nyrerelatert hendelse eller død (nyrerelatert hendelse definert som første hendelse av endestadium nyresykdom, doubling av serumkreatinin, forverret nyrefunksjon [definert som økt proteinuri, og/eller nedsatt nyrefunksjon], eller mottak av nyresykdomsrelatert forbudt behandling.

For PERR og CRR endepunktene måtte steroidbehandling bli redusert til ≤ 10 mg/dag fra uke 24 for å kunne bli vurdert som en responder. For disse endepunktene ble pasienter som avsluttet behandlingen tidlig, mottok forbudt behandling eller som trakk seg fra studien ansett som ikke-responderere.

Andelen av pasientene som oppnådde PERR ved uke 104 var signifikant høyere hos pasienter som mottok Benlysta sammenlignet med placebo. De viktigste sekundære endepunktene viste også signifikant forbedring med Benlysta sammenlignet med placebo (tabell 3).

Tabell 3. Effekteresultater hos voksne pasienter med lupusnefritt

	Placebo	Benlysta	Observert	Odds/hasard	P-
Effektendepunkt	(n = 223)	10 mg/kg	differanse	ratio vs.	verdi
		(n = 223)	vs. placebo	placebo	
				(95 % KI)	
PERR ved uke 104¹					
Respondere	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Komponenter av PERR					
Urin protein-kreatinin- ratio ≤ 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 eller ingen reduksjon i eGFR > 20 % fra verdi før oppbluss	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Ingen behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR ved uke 104¹					
Respondere	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Komponenter av CRR					
Urin protein-kreatinin- ratio < 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 eller ingen reduksjon i eGFR > 10 % fra verdi før oppbluss	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Ingen behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR ved uke 52¹					
Respondere	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tid til nyrerelatert hendelse eller død¹					
Prosentandel av pasienter med hendelse ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tid til hendelse [Hazard ratio (95 % KI)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

¹PERR ved uke 104 var den primære effektanalysen. CRR ved uke 104, PERR ved uke 52 og tid til nyrerelatert hendelse eller død var inkludert i prespesifisert testhierarki.

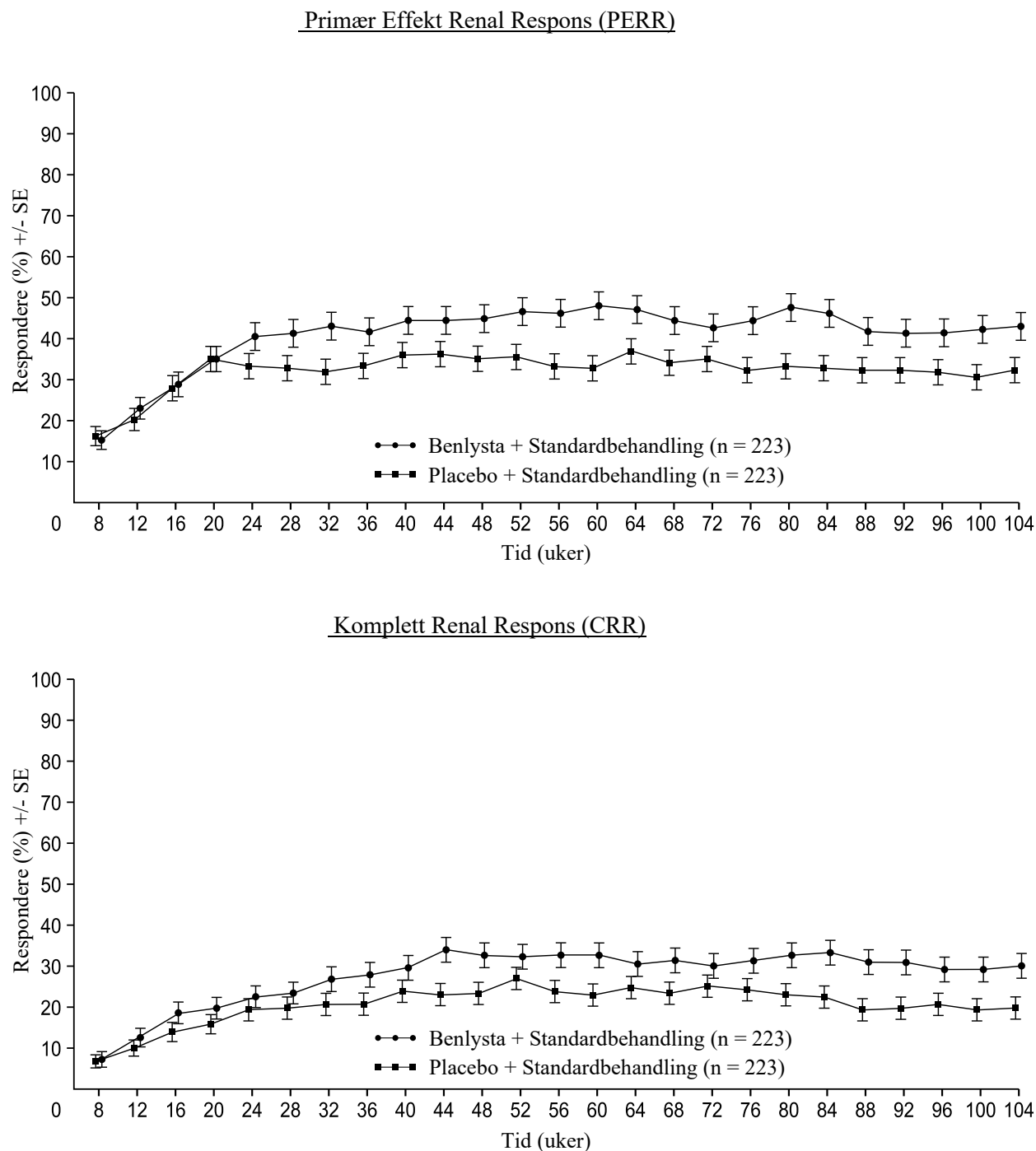
²Ved ekskludering av dødsfall fra analysen (1 for Benlysta; 2 for placebo), var prosentandelen av pasienter med nyrerelatert hendelse 15,2 % for Benlysta sammenlignet med 27,4 % for placebo (HR = 0,51; 95 % KI: 0,34, 0,78).

³Behandlingssvikt: Pasienter som tok medisiner som var forbudt i henhold til protokoll.

En numerisk større prosentandel av pasientene som mottok Benlysta oppnådde PERR fra uke 24 sammenlignet med placebo, og denne behandlingsforskjellen ble opprettholdt til uke 104. Fra uke 12

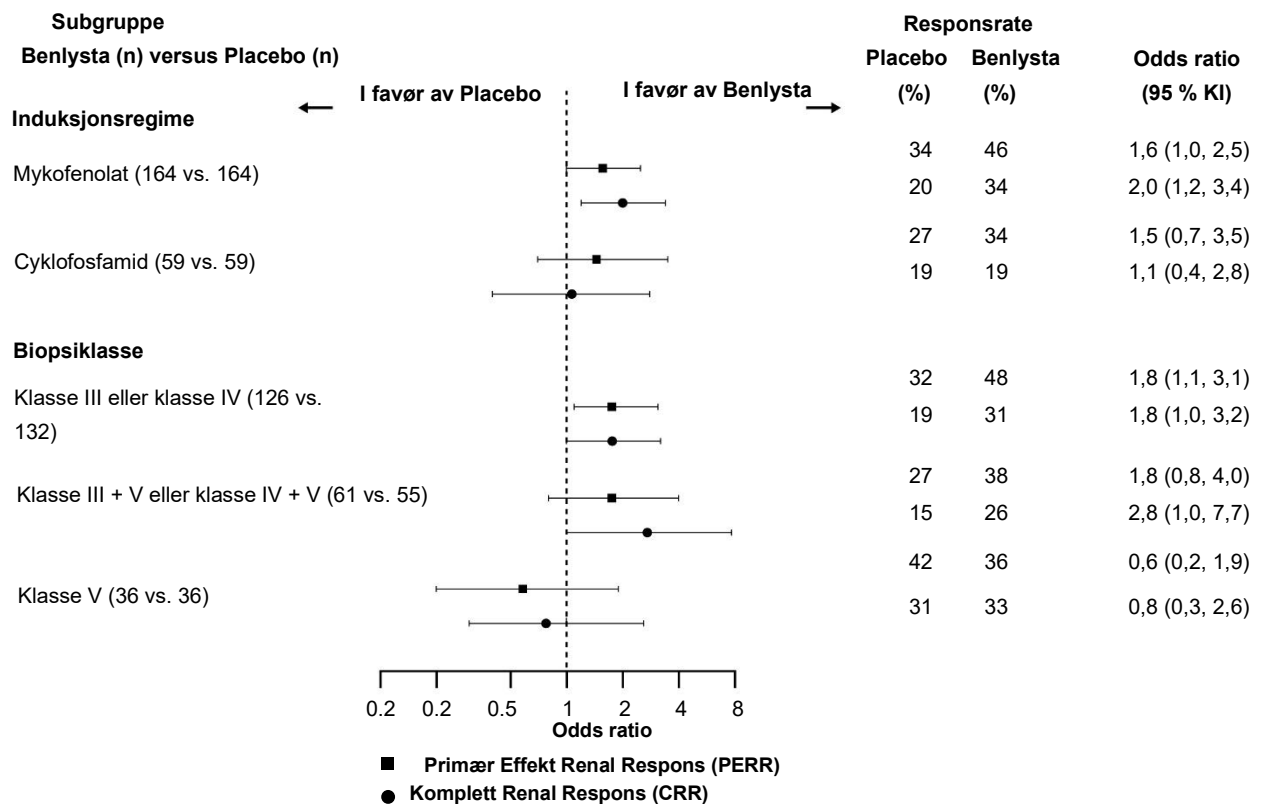
oppnådde en numerisk større prosentandel av pasienter som mottok Benlysta CRR sammenlignet med placebo, og den numeriske forskjellen ble opprettholdt til uke 104 (figur 2).

Figur 2. Responsrater hos voksne med lupusnefritt ved besøk



I deskriptive subgruppeanalyser ble viktige effektendepunkter (PERR og CRR) undersøkt ved induksjonsregime (mykofenolat eller cyklofosamid) og biopsiklasse (klasse III eller IV, klasse III + V eller klasse IV + V, eller klasse V) (figur 3).

Figur 3. Odds ratio av PERR og CRR ved uke 104 på tvers av subgrupper



Alder og etnisitet

Alder

Det var ingen observerte forskjeller i effekt eller sikkerhet hos pasienter med SLE ≥ 65 år som fikk Benlysta intravenøst eller sukutant sammenlignet med den totale populasjonen i placebo-kontrollerte studier. Antall pasienter ≥ 65 år (62 pasienter for effekt og 219 for sikkerhet) er imidlertid ikke tilstrekkelig for å fastslå om de responderer ulikt fra yngre pasienter.

Mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse

Det var for få mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse inkludert i de placebo-kontrollerte studiene med subkutan administrasjon av Benlysta til å trekke relevante konklusjoner om effektene av etnisitet på de kliniske utfallene.

Sikkerhet og effekt av Benlysta administrert intravenøst har vært studert hos mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i preparatomtalen for Benlysta 120 mg og 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pediatrik populasjon

SLE

Subkutan injeksjon

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte har ikke blitt evaluert hos pediatrike pasienter (se pkt. 4.2). For Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn støttes sikkerheten og effekten av Benlysta administrert subkutan til pediatrike pasienter i alderen 5

til < 18 år med aktiv SLE av en populasjonsfarmakokinetisk modell og simulering som integrerer data fra en åpen farmakokinetisk studie med 25 pediatriske pasienter med aktiv SLE som fikk administrert Benlysta subkutant (200908), og en studie med pediatriske pasienter med aktiv SLE som fikk administrert Benlysta intravenøst (PLUTO), som beskrevet nedenfor (se pkt. 5.2).

Intravenøs infusjon

Sikkerhet og effekt av Benlysta ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert 52-ukers studie (PLUTO) hos 93 pediatriske pasienter med klinisk diagnose SLE i henhold til ACR-klassifikasjonskriteriene. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom, definert som en SELENA-SLEDAI-poengscore ≥ 6 og positive autoantistoffer ved screening som beskrevet i voksenstudiene. Pasientene var på et stabilt SLE-behandlingsregime (standardbehandling) og hadde lignende inklusjonskriterier som i voksenstudiene. Pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt, alvorlig aktiv CNS-lupus, primær immunsvikt, IgA-mangel eller akutte eller kroniske infeksjoner som krevde behandling, ble ekskludert fra studien. Studien ble utført i USA, Sør-Amerika, Europa og Asia. Pasientens median alder var 15 år (fra 6 til 17 år). I 5- til 11-års gruppen (n = 13) varierte SELENA-SLEDAI-poengscore fra 4 til 13, og i 12- til 17-års gruppen (n = 79) varierte SELENA-SLEDAI-poengscore fra 4 til 20. Flertallet (94,6 %) av pasientene var kvinner. Studien var ikke drevet for noen statistiske sammenligninger, og alle data er beskrivende.

Det primære effektendepunktet var SLE Responder Index (SRI) ved uke 52 som beskrevet i intravenøse studier hos voksne. Det var en høyere andel pediatriske pasienter som oppnådde SRI-respons hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo. Responsen for de enkelte komponentene i endepunktet var i samsvar med responsen for SRI (tabell 4).

Tabell 4. Pediatrisk responsrate ved uke 52

Respons¹	Placebo (n = 40)	Benlysta 10 mg/kg (n = 53)
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Komponenter av SLE Responder Index		
Prosent av pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Prosent av pasienter uten forverring etter BILAG indeks (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Prosent av pasienter uten forverring av PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Analysene ekskluderte forsøkspersoner som ikke fikk en baseline-vurdering for noen av komponentene (1 for placebo).

Blant pasienter som opplevde en alvorlig oppblussing var median studiedag for første alvorlige oppblussing dag 150 i Benlysta-gruppen og dag 113 i placebogruppen. Alvorlige oppblussing ble observert hos 17,0 % i Benlysta-gruppen sammenlignet med 35,0 % i placebogruppen i løpet av de 52 ukene med observasjon (observert behandlingsforskjell = 18,0 %; hazard ratio = 0,36, 95 % KI: 0,15, 0,86). Dette var i samsvar med funnene fra de intravenøse kliniske studiene hos voksne.

Ved bruk av Juvenile SLE Response Evaluation Criteria fra Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR), viste en høyere andel pediatrike pasienter som fikk Benlysta bedring sammenlignet med de som fikk placebo (tabell 5).

Tabell 5. PRINTO/ACR responsrate ved uke 52

	Andel av pasienter med minst 50 % bedring i minst 2 av 5 komponenter ¹ og ikke mer enn én av de gjenværende som forverres med mer enn 30 %		Andel av pasienter med minst 30 % bedring i minst 3 av 5 komponenter ¹ og ikke mer enn én av de gjenværende som forverres med mer enn 30 %	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Respons, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Observerte forskjell vs. placebo		25,38		25,33
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹ De fem PRINTO/ACR-komponentene var prosentvis endring ved uke 52 i: Parent's Global Assessment (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI-poengscore, 24-timers proteinuri og, Pediatrisk Quality of Life Inventory – Generic Core Scale (PedsQL GC) fysisk fungerende domenescore.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De subkutane farmakokinetiske parametrene angitt under er basert på estimerte populasjonsparametre for 661 personer, bestående av 554 SLE-pasienter og 107 friske personer som fikk Benlysta subkutan.

Absorpsjon

Benlysta i ferdigfylt sprøyte administreres ved subkutan injeksjon.

Etter subkutan administrasjon var biotilgjengeligheten av belimumab omtrent 74 %. Steady-state eksponering ble oppnådd etter omtrent 11 uker med subkutan administrasjon. Den maksimale serumkonsentrasjonen (C_{max}) av belimumab ved steady-state var 108 mikrog/ml.

Distribusjon

Belimumab distribueres til vev med steady-state distribusjonsvolum på omtrent 5 liter.

Biotransformasjon

Belimumab er et protein hvor den forventede nedbrytningsmekanismen er degradering til små peptider og individuelle aminosyrer av bredt distribuerte proteolytiske enzymer. Vanlige biotransformasjonsstudier er ikke utført.

Eliminasjon

Etter subkutan administrasjon, hadde belimumab en terminal halveringstid på 18,3 dager. Systemisk clearance var 204 ml/dag.

Lupusnefritt-studie

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført hos 224 voksne pasienter med lupusnefritt som mottok Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst (dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag opptil 104 uker). På grunn av aktiv nyresykdom hos pasienter med lupusnefritt, var belimumabclearance initielt høyere enn observert i SLE-studier. Etter 24 uker med behandling og gjennom resten av studien, var imidlertid belimumabclearance og eksponering lik den som ble observert hos voksne pasienter med SLE som mottok belimumab 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst.

Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering, er steady-state gjennomsnittskonsentrasjoner av ukentlig subkutan administrering av belimumab 200 mg hos voksne med lupusnefritt forventet å være lik de som er observert hos voksne med lupusnefritt som mottok belimumab 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon: Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte har ikke blitt evaluert hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2). For Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er de farmakokinetiske parametrene til belimumab administrert subkutan basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 25 pasienter fra en farmakokinetisk fase II-studie hos pediatriske pasienter med SLE som fikk subkutan belimumab og fase II-studien hos pediatriske pasienter med SLE som fikk belimumab intravenøst. Etter subkutan administrering av 200 mg belimumab til pediatriske pasienter i alderen 5 til under 18 år [ukentlig (pasienter som veier ≥ 50 kg), hver 10. dag (pasienter som veier 30 til < 50 kg) eller annenhver uke (pasienter som veier 15 til < 30 kg)], er steady-state gjennomsnittlig belimumabkonsentrasjon estimert til å være lik den hos voksne SLE-pasienter etter subkutan administrering av 200 mg belimumab ukentlig, og tilsvarende som hos pediatriske SLE-pasienter etter intravenøs administrasjon av belimumab 10 mg/kg kroppsvekt på dag 0, 14 og 28, og deretter med 4 ukers mellomrom. Simulert steady-state geometrisk gjennomsnitt $C_{\max}$, C_{avg} , $C_{\min}$ og AUC (beregnet over doseringsintervallet) er estimert til å være 124 $\mu\text{g/ml}$, 119 $\mu\text{g/mL}$, 111 $\mu\text{g/ml}$ og 834 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ for pediatriske pasienter som veier ≥ 50 kg som får belimumab én gang per uke, 114 $\mu\text{g/ml}$, 105 $\mu\text{g/mL}$, 91 $\mu\text{g/ml}$ og 1051 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ for pediatriske pasienter som veier 30 til < 50 kg som får belimumab hver 10. dag, og 119 $\mu\text{g/ml}$, 103 $\mu\text{g/mL}$, 79 $\mu\text{g/ml}$ og 1438 $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$ for pediatriske pasienter som veier 15 til < 30 kg som får belimumab annenhver uke.

Eldre: Benlysta er studert hos et begrenset antall eldre pasienter. Eksponering for belimumab ble ikke påvirket av alder i den subkutane populasjonsbaserte farmakokinetiske analysen. Tatt i betraktning det lave antallet pasienter ≥ 65 , kan imidlertid ikke en alderseffekt utelukkes helt.

Nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til belimumab. I løpet av den kliniske utviklingsfasen har Benlysta blitt studert hos et begrenset antall pasienter med SLE med mild (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 60 og < 90 ml/min), moderat ($\text{CrCl} \geq 30$ og < 60 ml/min), eller alvorlig ($\text{CrCl} \geq 15$ og < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon: 121 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og 30 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon fikk Benlysta subkutan; 770 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, 261 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og 14 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon fikk Benlysta intravenøst.

Ingen klinisk signifikant reduksjon i systemisk clearance som resultat av nedsatt nyrefunksjon ble observert. Det anbefales derfor ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til belimumab. IgG1-molekyler, slik som belimumab, brytes ned av bredt distribuerte proteolytiske enzymer som ikke er begrenset til levervev, og det er lite sannsynlig at endringer i leverfunksjonen vil ha noen effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvekt/kroppsmasseindeks (BMI)

Effekter av kroppsvekt og BMI på eksponering av belimumab etter subkutan administrasjon hos voksne anses ikke som klinisk relevante. Det var ingen signifikant innvirkning på effekt eller sikkerhet basert på vekt. Det anbefales derfor ingen dosejustering hos voksne.

Effekten av kroppsvekt på eksponering for belimumab etter subkutan administrasjon hos pediatriske pasienter er bestemt ved hjelp av en populasjonsfarmakokinetisk modell. Pediatriske pasienter med lavere kroppsvekt har lavere belimumabclearance og lavere distribusjonsvolum, noe som resulterer i økt eksponering. For å sikre at eksponeringen for belimumab holder seg innenfor akseptable grenser og er konsistent i hele det pediatriske vektområdet, får pasienter med lavere kroppsvekt belimumab sjeldnere (se pkt. 4.2).

Overgang fra intravenøs til subkutan administrasjon

SLE

Pasienter med SLE som gikk over fra 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke til et 200 mg subkutant regime som brukte et bytteintervall fra 1 til 4 uker, hadde pre-dose belimumab serumkonsentrasjoner ved deres første subkutane dose som var nær deres senere subkutane steady-state trough-konsentrasjon (se punkt 4.2). Basert på simuleringer med populasjonsfarmakokinetiske parametre var gjennomsnittlig steady-state-belimumabkonsentrasjon for 200 mg subkutant hver uke (hos voksne pasienter og hos pediatriske pasienter i alderen 5 til under 18 år og ≥ 50 kg), hver 10. dag (hos pediatriske pasienter 5 til under 18 år og 30 til < 50 kg) eller annenhver uke (hos pediatriske pasienter i alderen 5 til under 18 år og 15 til < 30 kg) var lignende som 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver fjerde uke.

Lupusnefritt

En til 2 uker etter fullføring av de første 2 intravenøse dosene forventes det at pasienter med lupusnefritt som gikk over fra 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst til 200 mg subkutant ukentlig, har lignende gjennomsnittlig belimumab serumkonsentrasjon som pasienter dosert med 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke basert på populasjonsfarmakokinetiske simuleringer (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell helsefare for mennesker ved administrering av gjentatte doser basert på studier av toksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Intravenøs og subkutan administrering hos aper resulterte i en forventet reduksjon av antallet B-celler i perifert og lymfoid vev uten assosierte toksikologiske funn.

Reproduksjonsstudier har vært utført hos drektige cynomolgusaper som fikk belimumab 150 mg/kg kroppsvekt ved intravenøs infusjon (omtrent 9 ganger antatt maksimal klinisk eksponering hos mennesker) hver 2. uke i opptil 21 uker. Behandling med belimumab var ikke assosiert med noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til maternal toksisitet, utviklingstoksisitet eller teratogenisitet.

Behandlingsrelaterte funn var begrenset til forventet reversibel reduksjon av B-celler hos både drektige og avkom, og til reversibel reduksjon av IgM hos avkom. Antallet B-celler ble gjenopprettet etter opphør av belimumab-behandling med omtrent 1 år post-partum hos voksne aper og ved 3 måneders alder hos avkom; IgM-nivåene hos avkom eksponert for belimumab *in utero* ble gjenopprettet ved 6 måneders alder.

Påvirkning på fertilitet hos hann- og hunnaper ble undersøkt i en 6-måneders toksikologistudie med gjentatte doser av belimumab på 50 mg/kg kroppsvekt eller høyere. Ingen behandlingsrelaterte endringer ble sett i reproduksjonsorganene hos kjønnsmodne hann- eller hunndyr. En uformell vurdering av menstruasjonssyklus hos hunnene viste ingen belimumab-relaterte endringer.

Siden belimumab er et monoklonalt antistoff er det ikke utført noen gentoksisitetsstudier. Ingen karsinogenitetsstudier eller studier på fertilitet (mannlig eller kvinnelig) er utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Argininhydroklorid
Histidin
Histidinmonohydroklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

En enkel Benlysta ferdigfylt sprøyte kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C i opptil 12 timer. Den ferdigfylte sprøyten må beskyttes mot lys og kastes hvis den ikke brukes innen 12 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sprøyte av type 1-glass, som inneholder 1 ml oppløsning, med en fiksert kanyle (rustfritt stål) og en beskyttelseshette.

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 ferdigfylt sprøyte og pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Omfattende instruksjoner for subkutan administrasjon av Benlysta i en ferdigfylt sprøyte står bakerst i pakningsvedlegget (Trinnvise instruksjoner).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/700/006 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/11/700/007 4 ferdigfylte sprøyter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011

Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 120 mg belimumab. Etter rekonstituering inneholder løsningen 80 mg belimumab per ml.

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 400 mg belimumab. Etter rekonstituering inneholder løsningen 80 mg belimumab per ml.

Belimumab er et humant, IgG1 λ monoklonalt antistoff, produsert i en mammalsk cellelinje (NS0) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvert hetteglass inneholder 0,6 mg polysorbat 80.

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvert hetteglass inneholder 2,0 mg polysorbat 80.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Benlysta er indisert som tilleggsbehandling hos pasienter fra 5 år og eldre med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling (se pkt 5.1).

Benlysta er indisert i kombinasjon med immunsuppressiv behandling for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Benlysta bør initieres og veiledes av en kvalifisert lege som er erfaren i diagnostisering og behandling av SLE. Benlysta infusjoner må administreres av kvalifisert helsepersonell som har erfaring med å gi infusjonsterapi.

Administrasjon av Benlysta kan resultere i alvorlige eller livstruende hypersensitivitetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner. Det har vært rapportert at pasienter har utviklet symptomer på akutt hypersensitivitet flere timer etter administrasjon av infusjonen. Det er også sett tilbakefall av klinisk relevante reaksjoner etter at det først er gitt egnet behandling av symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Derfor må Benlysta administreres på et sted hvor ressurser til å håndtere slike reaksjoner er umiddelbart tilgjengelige. Det anbefales at pasienter observeres i en utvidet periode (flere timer) etter minimum de to første infusjonene, tatt i betraktning muligheten for en forsinket reaksjon.

Pasienter som behandles med Benlysta må gjøres oppmerksom på den potensielle risikoen for alvorlige eller livstruende hypersensitivitetsreaksjoner, og muligheten for at disse reaksjonene ikke viser seg umiddelbart etter behandling eller at symptomene kan komme tilbake senere. Pakningsvedlegget må utleveres til pasienten hver gang Benlysta administreres (se pkt. 4.4).

Dosering

Forhåndsmedisinering, inkludert et antihistamin, med eller uten et antipyretikum kan gis før infusjon med Benlysta (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med SLE eller aktiv lupusnefritt er det anbefalte Benlysta doseringsregimet 10 mg/kg kroppsvekt på dag 0, 14 og 28 og deretter med 4-ukers intervaller. Pasientens tilstand bør vurderes kontinuerlig.

Dersom det ikke er noen bedring i sykdomskontroll etter 6 måneders behandling, skal det vurderes å avslutte behandlingen med Benlysta hos pasienter med SLE.

Hos pasienter med aktiv lupusnefritt skal Benlysta brukes i kombinasjon med kortikosteroider og mykofenolat eller cyklofosamid for induksjon, eller mykofenolat eller azatioprin for vedlikehold.

Overgang fra intravenøs til subkutan administrasjon

SLE

Hvis en pasient med SLE skal bytte fra Benlysta intravenøs administrasjon til subkutan administrasjon, må den første subkutane injeksjonen administreres 1 til 4 uker etter den siste intravenøse dosen (se pkt. 5.2).

Lupusnefritt

Hvis en pasient med lupusnefritt skal bytte fra Benlysta intravenøs administrasjon til subkutan administrasjon, anbefales det at den første dosen på 200 mg injiseres subkutan 1 til 2 uker etter den siste intravenøse dosen. Dette byttet kan skje når som helst etter at pasienten har fullført de første 2 intravenøse dosene (se pkt. 5.2).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Data på pasienter ≥ 65 år er begrenset (se pkt. 5.1). Benlysta skal brukes med forsiktighet hos eldre. Det kreves ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Belimumab er studert hos et begrenset antall SLE-pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På bakgrunn av tilgjengelig informasjon kreves det ingen dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig

nedsatt nyrefunksjon. På grunn av manglende data anbefales likevel forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke studier med Benlysta har vært utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er lite sannsynlig at det kreves dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

SLE

Anbefalt doseringsregime for Benlysta for barn fra 5 år og eldre er 10 mg/kg kroppsvekt på dag 0, 14 og 28, og deretter med 4 ukers intervaller.

Sikkerhet og effekt av Benlysta intravenøs administrasjon hos barn under 5 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Lupusnefritt

Sikkerhet og effekt av Benlysta ved intravenøs administrasjon hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Benlysta administreres intravenøst ved infusjon og må rekonstitueres og fortynnes før administrasjon. For instruksjoner vedrørende rekonstituering, fortynning eller oppbevaring av legemidler før administrering, se pkt. 6.6.

Benlysta må gis som infusjon over en periode på 1 time.

Benlysta må ikke administreres som en intravenøs bolus.

Infusjonshastigheten kan reduseres eller infusjonen kan avbrytes midlertidig dersom pasienten utvikler en infusjonsreaksjon. Infusjonen må stoppes umiddelbart hvis pasienten får en potensiell livstruende bivirkning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Benlysta er ikke studert hos følgende voksne og pediatriske pasientgrupper og er derfor ikke anbefalt ved:

- alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1)
- hiv
- har eller har hatt hepatitt B eller C
- hypogammaglobulinemi (IgG < 400 mg/dl) eller IgA-mangel (IgA < 10 mg/dl)

- anamnese med transplantasjon av større organ eller hematopoetisk stamcelle-/benmargstransplantasjon eller nyretransplantasjon.

Samtidig bruk av B-cellerettet terapi

Tilgjengelige data støtter ikke samtidig bruk av rituksimab og Benlysta hos pasienter med SLE (se pkt. 5.1). Forsiktighet må utvises dersom Benlysta administreres samtidig med annen B-cellerettet terapi.

Infusjonsreaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner

Administrasjon av Benlysta kan resultere i hypersensitivitetsreaksjoner og infusjonsreaksjoner, som kan være alvorlige og fatale. Dersom en alvorlig reaksjon oppstår, må administrering av Benlysta avbrytes og egnet medisinsk behandling gis (se pkt. 4.2). Risikoen for hypersensitivitetsreaksjoner er størst ved de to første infusjonene, men risikoen må likevel tas i betraktning ved hver infusjon. Pasienter som tidligere har hatt mange allergiske reaksjoner på legemidler eller som har signifikant hypersensitivitet, kan ha økt risiko.

Forhåndsmedisinering, inkludert et antihistamin, med eller uten et antipyretikum kan administreres før infusjon med Benlysta. Det foreligger ikke tilstrekkelige kunnskap til å kunne avgjøre om forhåndsmedisinering kan redusere frekvens eller alvorlighet av infusjonsreaksjoner.

I kliniske studier oppstod alvorlige infusjons- og hypersensitivitetsreaksjoner hos ca. 0,9 % av de voksne pasientene, inkludert anafylaktiske reaksjoner, bradykardi, hypotensjon, angioødem og dyspné. Infusjonsreaksjoner oppstod hyppigere i løpet av de første to infusjonene og tenderte til redusert hyppighet ved påfølgende infusjoner (se pkt. 4.8). Det har vært rapportert at pasienter har utviklet symptomer på akutt hypersensitivitet flere timer etter administrasjon av infusjonen. Det er også sett tilbakefall av klinisk relevante reaksjoner etter at det først er gitt egnet behandling av symptomer (se pkt. 4.2 og 4.8). Derfor må Benlysta administreres på et sted hvor ressurser til å håndtere slike reaksjoner er umiddelbart tilgjengelige. Det er anbefalt at pasienter observeres i en utvidet periode (flere timer) etter minimum de to første infusjonene, tatt i betraktning muligheten for en forsinket reaksjon. Pasienter må informeres om at hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme, på infusjonsdagen, eller flere dager etter infusjon. De må også informeres om potensielle tegn og symptomer og om muligheten for tilbakefall av symptomer. Pasienter må instrueres til å umiddelbart søke medisinsk hjelp dersom de får noen av disse symptomene. Pakningsvedlegget må utleveres til pasienten hver gang Benlysta administreres (se pkt. 4.2).

Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner er også observert og omfatter symptomer som f.eks. utslett, kvalme, fatigue, myalgi, hodepine og ansiktsødem.

Infeksjoner

Virkningsmekanismen til belimumab kan øke risiko for utvikling av infeksjoner hos voksne og barn med lupus, inkludert opportunistiske infeksjoner, og yngre barn kan ha økt risiko. I kontrollerte kliniske studier oppstod fatale infeksjoner (f.eks. lungebetennelse og sepsis) oftere hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo. Totalt sett var insidensen av alvorlige infeksjoner lik i Benlysta- og placebogruppene (se pkt. 4.8). Pneumokokkvaksinering bør vurderes før oppstart av behandling med Benlysta. Behandling med Benlysta må ikke startes hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner (inkludert alvorlige kroniske infeksjoner). Leger må utvise forsiktighet og nøye vurdere om fordelene oppveier risiko når det vurderes bruk av Benlysta til pasienter med tilbakevendende infeksjoner i anamnesen. Leger bør råde pasienter til å ta kontakt med helsepersonell hvis de utvikler symptomer på en infeksjon. Pasienter som utvikler en infeksjon under behandling med Benlysta må følges opp nøye og opphold i immunsuppressiv behandling inkludert Benlysta må overveies nøye til infeksjonen er over. Risiko ved bruk av Benlysta hos pasienter med aktiv eller latent tuberkulose er ikke kjent.

Depresjon og suicidalitet

Psykiatriske lidelser (depresjon, selvmordstanker og suicidal atferd, inkludert selvmord) har i kontrollerte kliniske studier med intravenøs og subkutan administrasjon, blitt rapportert oftere hos pasienter som får Benlysta (se pkt. 4.8). Leger må vurdere risikoen for depresjon og selvmord i lys av pasientens sykehistorie og nåværende psykiatriske status før oppstart av behandling med Benlysta, og skal fortsette å overvåke pasientene under behandlingen. Leger skal råde pasienter (eller eventuelle omsorgspersoner) til å ta kontakt med helsepersonell/legen ved nye eller forverrede psykiatriske symptomer. Det skal vurderes å avbryte behandlingen hos pasienter som opplever slike symptomer.

Alvorlige kutane bivirkninger

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på SJS og TEN, og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør Benlysta seponeres øyeblikkelig, og alternativ behandling vurderes. Hvis pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av Benlysta, må behandling med Benlysta ikke gjenopptas hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har vært rapportert ved Benlysta-behandling for SLE. Leger må være spesielt oppmerksomme på symptomer som kan tyde på PML og som pasienter ikke nødvendigvis legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske tegn eller symptomer). Pasienter bør overvåkes for alle slike nye eller forverrede symptomer eller tegn, og dersom slike symptomer/tegn oppstår må henvisning til en nevrolog og hensiktsmessige diagnostiske tiltak for PML vurderes som klinisk indisert. Dersom det mistenkes PML, skal immunsuppressiv behandling, inkludert Benlysta, utsettes til PML er utelukket. Hvis PML er bekreftet, skal immunsuppressiv behandling, inkludert Benlysta, seponeres.

Immunisering

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig eller mindre enn 30 dager før Benlysta-behandling, ettersom klinisk sikkerhet ikke er fastslått. Ingen data er tilgjengelige på sekundær overføring av infeksjon fra personer som får levende vaksiner til personer som behandles med Benlysta.

Belimumab kan interferere med responsen på immuniseringen pga. virkningsmekanismen. I en mindre studie som evaluerte responsen på en 23-valent pneumokokkvaksine, var imidlertid generelt immunresponser mot de ulike serotypene lignende hos SLE-pasienter som fikk Benlysta, sammenlignet med dem som fikk standard immunsuppressiv behandling på vaksinasjonstidspunktet. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å trekke konklusjoner om responsen på andre vaksiner.

Begrensede data antyder at Benlysta ikke i betydelig grad påvirker evnen til å opprettholde en beskyttende immunrespons fra immunisering som ble utført før administrering av Benlysta. I en substudie opprettholdt en liten gruppe av pasienter som tidligere hadde gjennomgått enten tetanus-, pneumokokk- eller influensavaksinasjoner et beskyttende antistoffnivå etter behandling med Benlysta.

Malignitet og lymfoproliferative sykdommer

Immunmodulerende legemidler, inkludert Benlysta, kan øke risiko for malignitet. Forsiktighet er anbefalt når det vurderes behandling med Benlysta hos pasienter med tidligere malignitet, eller når det vurderes å fortsette behandling hos pasienter som utvikler malignitet. Det er ikke utført studier med pasienter diagnostisert med kreftsykdom i løpet av de siste 5 år med unntak av pasienter med basalcelle- eller plateepitelkreft i huden eller kreft i livmorhalsen, der kreften er fjernet kirurgisk eller tilstrekkelig behandlet.

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80 (se pkt. 2), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt». Ettersom Benlysta pulver til konsentrat fortynnes i en infusjonsvæske, oppløsning som inneholder natrium, må dette imidlertid tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (se pkt. 6.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen *in vivo* interaksjonsstudier har blitt utført. Dannelsen av noen CYP450-enzym er supprimert av økte nivåer av enkelte cytokiner under kronisk inflammasjon. Det er ikke kjent om belimumab kan være en indirekte modulator av slike cytokiner. En risiko for en indirekte reduksjon av CYP-aktivitet av belimumab kan ikke utelukkes. Ved oppstart eller seponering av belimumab må terapeutisk overvåking vurderes hos pasienter som behandles med CYP-substrater med en smal terapeutisk indeks, der dosen justeres individuelt (f.eks. warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under Benlysta-behandlingen og i minst 4 måneder etter siste behandling.

Graviditet

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av Benlysta hos gravide kvinner. I tillegg til en forventet farmakologisk effekt, dvs. reduksjon av B-celler, indikerer ikke dyrestudier hos aper noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Benlysta bør ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt Benlysta utskilles i morsmelk hos mennesker, eller absorberes systemisk etter inntak. Belimumab ble imidlertid detektert i morsmelk fra hunnaper som fikk 150 mg/kg kroppsvekt administrert hver 2.uke.

Fordi morens antistoffer (IgG) utskilles i morsmelk anbefales det at det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Benlysta skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekter av belimumab på fertilitet hos mennesker. Effekter på fertilitet hos hanner og hunner har ikke formelt blitt evaluert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke forventet negativ innvirkning på slike aktiviteter ut i fra farmakologien til belimumab. Det anbefales at pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen til Benlysta tas i betraktning, når man skal vurdere evnen til å utføre oppgaver som krever god dømmekraft og gode motoriske og kognitive evner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen hos voksne

Sikkerheten av belimumab hos pasienter med SLE har blitt evaluert i tre placebokontrollerte studier med intravenøs administrasjon før markedsføring og en påfølgende regional placebokontrollert studie med intravenøs administrasjon, en placebokontrollert studie med subkutan administrasjon og to placebokontrollerte studier med intravenøs administrasjon etter markedsføring. Sikkerheten hos pasienter med aktiv lupusnefritt har blitt evaluert i en placebokontrollert studie med intravenøs administrasjon.

Dataene presentert i tabellen nedenfor reflekterer eksponering hos 674 pasienter med SLE fra de tre kliniske studiene før markedsføring og 470 pasienter i den påfølgende placebokontrollerte studien for Benlysta administrert intravenøst (10 mg/kg kroppsvekt over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag i opptil 52 uker) og 556 pasienter med SLE eksponert for Benlysta subkutan (200 mg én gang ukentlig i opptil 52 uker). Sikkerhetsdataene presentert inkluderer data utover uke 52 hos noen pasienter med SLE. Dataene reflekterer ytterligere eksponering hos 224 pasienter med aktiv lupusnefritt som fikk Benlysta intravenøst (10 mg/kg kroppsvekt i opptil 104 uker). Data fra rapporter etter markedsføring er også inkludert.

Flesteparten av pasientene fikk også en eller flere av følgende behandlinger for SLE samtidig: kortikosteroider, immunmodulerende legemidler, antimalariamidler, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler.

Bivirkninger ble rapportert hos 84 % av Benlysta-behandlede pasienter og 87 % av placebobehandlede pasienter. Den hyppigst rapporterte bivirkningen (≥ 5 % av pasientene med SLE behandlet med Benlysta i tillegg til standardbehandling og en frekvens på ≥ 1 % høyere enn placebo) var nasofaryngitt. Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 7 % av Benlysta-behandlede pasienter og 8 % av placebobehandlede pasienter.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 5 % av pasientene med aktiv lupusnefritt behandlet med Benlysta pluss standardbehandling) var øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon og herpes zoster. Andelen pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var 12,9 % for Benlysta-behandlede pasienter og 12,9 % for placebo-behandlede pasienter.

Alvorlige kutane bivirkninger: Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkninger oppgitt i tabell

Bivirkninger er oppgitt i tabellen nedenfor i henhold til MedDRAs organklasser og frekvens. Frekvenskategoriene som er brukt er:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Ikke kjent	kan ikke estimeres fra tilgjengelige data

Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Oppgitt frekvens er den høyeste sett ved den ene eller andre formuleringen.

Organsystemklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer ¹	Svært vanlige	Bakterielle infeksjoner, f.eks. bronkitt, urinveisinfeksjon
	Vanlige	Viral gastroenteritt, faryngitt, nasofaryngitt, virale infeksjoner i de øvre luftveiene
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner ²
	Mindre vanlige	Anafylaktiske reaksjoner
	Sjeldne	Forsinkede, ikke-akutte hypersensitivitetsreaksjoner
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon
	Mindre vanlige	Suicidal atferd, selvmordstanker
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Migrene
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet ³ , urtikaria, utslett
	Mindre vanlige	Angioødem
	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Smerter i ekstremitetene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner ² , pyreksi

¹ Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4 «Infeksjoner» for mer informasjon.

² Hypersensitivitetsreaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner, inkludert anafylaksi og kan manifestere seg som en rekke symptomer inkludert hypotensjon, angioødem, urtikaria eller annet utslett, pruritus og dyspné. Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner omfatter en gruppe reaksjoner som kan manifestere seg som en rekke av symptomer inkludert bradykardi, myalgi, hodepine, utslett, urtikaria, pyreksi, hypotensjon, hypertensjon, svimmelhet og artralgi. På grunn av overlapp mellom tegn og symptomer er det ikke mulig å skille mellom hypersensitivitetsreaksjoner og infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner i alle tilfeller.

³ Gjelder kun subkutan formulering.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data vist nedenfor er sammenslått fra de tre kliniske studiene med intravenøs administrasjon før markedsføring (kun 10 mg/kg kroppsvekt intravenøs dose) og den kliniske studien med subkutan administrasjon. «Infeksjoner» og «Psykiatriske lidelser» omfatter også data fra en studie etter markedsføring.

Infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner og hypersensitivitet: Forekomsten av infusjons- eller injeksjonsrelaterte systemiske reaksjoner og hypersensitivitet ble generelt sett på administrasjonsdagen, men akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan også oppstå flere dager etter

dosering. Pasienter som tidligere har hatt flere allergiske reaksjoner på legemidler eller har hatt signifikante hypersensitivitetsreaksjoner kan ha økt risiko.

Forekomsten av infusjonsreaksjoner og hypersensitivitetsreaksjoner etter intravenøs administrasjon som oppsto innen 3 dager etter infusjon var 12 % i gruppen som fikk Benlysta og 10 % i gruppen som fikk placebo, der henholdsvis 1,2 % og 0,3 % krevde en permanent behandlingsstopp.

Infeksjoner: Den totale insidensen av infeksjoner i SLE-studier med intravenøs og subkutan administrasjon før markedsføring var 63 % i begge gruppene som fikk Benlysta eller placebo. Infeksjoner som oppsto hos minst 3 % av pasientene som fikk Benlysta og var minst 1 % hyppigere enn hos pasienter som fikk placebo var virale infeksjoner i de øvre luftveiene, bronkitt og bakterielle urinveisinfeksjoner. Alvorlige infeksjoner oppsto hos 5 % av pasientene som fikk Benlysta eller placebo; alvorlige opportunistiske infeksjoner utgjorde henholdsvis 0,4 % og 0 % av disse. Infeksjoner som førte til behandlingsstopp oppsto hos 0,7 % av pasienter som fikk Benlysta og 1,5 % av pasienter som fikk placebo. Noen infeksjoner var alvorlige eller fatale.

For informasjon om infeksjoner som er observert hos pediatriske pasienter med SLE, se avsnittet *Pediatrisk populasjon* nedenfor.

I lupusnefritt-studien fikk pasienter en bakgrunn av standardbehandling (se pkt. 5.1) og den totale forekomsten av infeksjoner var 82 % hos pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med 76 % hos pasienter som fikk placebo. Alvorlige infeksjoner forekom hos 13,8 % av pasientene som fikk Benlysta og hos 17,0 % hos pasientene som fikk placebo. Fatale infeksjoner forekom hos 0,9 % (2/224) av pasientene som fikk Benlysta og hos 0,9 % (2/224) av pasientene som fikk placebo.

I en randomisert, dobbeltblindet, 52-ukers SLE sikkerhetsstudie etter markedsføring (BEL115467), som vurderte mortalitet og spesifikke bivirkninger hos voksne, oppsto alvorlige infeksjoner hos 3,7 % av pasientene som fikk Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst) og hos 4,1 % av pasientene som fikk placebo. Fatale infeksjoner (f.eks. lungebetennelse og sepsis) oppsto hos 0,45 % (9/2002) av pasientene som fikk Benlysta og hos 0,15 % (3/2001) av pasientene som fikk placebo, mens forekomst av død uavhengig av årsak var 0,50 % (10/2002) hos pasientene som fikk Benlysta og 0,40 % (8/2001) hos pasientene som fikk placebo. De fleste fatale infeksjoner ble observert i løpet av de første 20 ukene av behandling med Benlysta.

Psykiatriske lidelser: Alvorlige psykiatriske hendelser ble rapportert hos 1,2 % (8/674) av pasientene som fikk Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt, og hos 0,4 % (3/675) av pasientene som fikk placebo i de kliniske SLE-studiene med intravenøs administrasjon før markedsføring. Alvorlig depresjon ble rapportert hos 0,6 % (4/674) av pasientene som fikk Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt, og hos 0,3 % (2/675) av pasientene som fikk placebo. To av pasientene som ble behandlet med Benlysta, begikk selvmord (inkludert én som fikk Benlysta 1 mg/kg kroppsvekt).

I en SLE-studie etter markedsføring ble alvorlige psykiatriske hendelser rapportert hos 1,0 % (20/2002) av pasientene som fikk Benlysta, og hos 0,3 % (6/2001) av pasientene som fikk placebo. Alvorlig depresjon ble rapportert hos 0,3 % (7/2002) av pasientene som fikk Benlysta, og hos < 0,1 % (1/2001) av pasientene som fikk placebo. Total forekomst av alvorlig(e) selvmordstanker eller suicidal atferd eller selvskading uten suicidal hensikt var 0,7 % (15/2002) hos pasienter som fikk Benlysta, og 0,2 % (5/2001) i placebogruppen. Selvmord ble ikke rapportert i noen av gruppene.

SLE-studiene med intravenøs administrasjon nevnt ovenfor ekskluderte ikke pasienter som tidligere har opplevd psykiatriske lidelser.

I den kliniske SLE-studien med subkutan administrasjon, som ekskluderte pasienter som tidligere har opplevd psykiatriske lidelser, ble alvorlige psykiatriske hendelser rapportert hos 0,2 % (1/556) av pasientene som fikk Benlysta, og hos ingen av pasientene som fikk placebo. Det ble ikke rapportert om noen hendelser relatert til alvorlig depresjon eller selvmord i noen av gruppene.

Leukopeni: Forekomsten av leukopeni ble rapportert som en bivirkning hos pasienter med SLE var 3 % i gruppen som fikk Benlysta og 2 % i gruppen som fikk placebo.

Gastrointestinale sykdommer: Overvektige pasienter [kroppsmasseindeks (BMI) > 30 kg/m²] med SLE behandlet med intravenøst administrert Benlysta rapporterte oftere om kvalme, oppkast og diaré sammenlignet med placebo og sammenlignet med normalvektige pasienter (BMI ≥ 18,5 til ≤ 30 kg/m²). Ingen av de gastrointestinale bivirkningene hos overvektige pasienter var alvorlige.

Pediatrik populasjon

Bivirkningsprofilen hos pediatrike pasienter er basert på én subkutan studie og én intravenøs studie.

I en 52-ukers åpen studie der 25 pediatrike pasienter (10 til 17 år) med SLE fikk subkutan Benlysta ved en sammenlignbar eksponering som for hos voksne (200 mg ved et fastsatt doseringsintervall basert på kroppsvekt, på bakgrunn av samtidig behandling), var sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter som fikk Benlysta subkutan i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for belimumab.

I en 52-ukers placebokontrollert studie der 53 pasienter (6 til 17 års alder) med SLE fikk Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst på dag 0, 14 og 28, og deretter hver 28. dag, i tillegg til bakgrunnsbehandling), ble det ikke observert noen nye sikkerhetssignaler i den pediatrike populasjonen 12 år og eldre (n=43). Sikkerhetsdata hos barn under 12 år (n=10) er begrenset.

Infeksjoner

5- til 11-års gruppe: infeksjoner ble rapportert hos 8/10 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 3/3 pasienter som fikk placebo, og alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 1/10 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 2/3 pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4.)

12- til 17-års gruppe: infeksjoner ble rapportert hos 22/43 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 25/37 pasienter som fikk placebo, og alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 3/43 pasienter som fikk Benlysta intravenøst og 3/37 pasienter som fikk placebo. I den åpne oppfølgingsstudien var det en fatal infeksjon hos en pasient som fikk Benlysta intravenøst.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering av Benlysta. Bivirkninger rapportert i forbindelse med overdosetilfeller har vært i samsvar med de som er forventet for belimumab.

Det har vært gitt to doser på opptil 20 mg/kg kroppsvekt, administrert med 21 dagers mellomrom ved intravenøs infusjon til mennesker uten at det ble observert økt forekomst eller alvorlighet av bivirkninger sammenlignet med doser på 1, 4, eller 10 mg/kg kroppsvekt.

Dersom utilsiktet overdosering skulle forekomme, bør pasienten observeres nøye og passende støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, monoklonale antistoffer, ATC kode: L04AG04

Virkningsmekanisme

Belimumab er et humant IgG1 λ monoklonalt antistoff, spesifikt for løselig humant B-lymfocyt-stimulerende protein (BLyS, også kalt BAFF og TNFSF13B). Belimumab blokkerer binding av løselig BLyS, som er en B-celle-overlevelsesfaktor, til dens reseptorer på B-celler. Belimumab binder seg ikke direkte til B-celler, men ved å binde seg til BLyS, hemmer belimumab overlevelse av B-celler, inkludert autoreaktive B-celler og reduserer differensiering av B-celler til immunoglobulin-produserende plasmaceller.

Pasienter med SLE og andre autoimmune sykdommer har forhøyede nivåer av BLyS. Det er en sammenheng mellom BLyS-nivået i plasma og sykdomsaktivitet ved SLE. Det relative bidrag av BLyS-nivået til patofysiologien til SLE er ikke fullstendig klarlagt.

Farmakodynamiske effekter

Det ble observert endringer i biomarkører i kliniske studier med Benlysta administrert intravenøst. Hos voksne pasienter med SLE med hypergammaglobulinemi var normalisering av IgG-nivåer observert innen uke 52 hos 49 % og 20 % av pasientene som fikk henholdsvis Benlysta og placebo.

Hos pasienter med SLE med anti-dsDNA-antistoffer ved baseline konverterte 16 % av pasientene behandlet med Benlysta til anti-dsDNA negativ sammenlignet med 7 % av pasientene som fikk placebo innen uke 52.

Hos pasienter med SLE med lave komplementnivåer ble normalisering av C3 og C4 observert innen uke 52 hos henholdsvis 38 % og 44 % av pasientene som fikk Benlysta og hos 17 % og 18 % av pasientene som fikk placebo.

Av anti-fosfolipid-antistoffene ble det kun målt anti-kardiolipin-antistoff. For anti-kardiolipin IgA-antistoff ble det sett en reduksjon på 37 % i uke 52 ($p=0,0003$), for anti-kardiolipin IgG-antistoff ble det sett en reduksjon på 26 % i uke 52 ($p=0,0324$) og for anti-kardiolipin IgM ble det sett en reduksjon på 25 % ($p=NS, 0,46$).

Endringer i B-celler (inkludert naïve, hukommelses- og aktiverte B-celler, og plasmaceller) og IgG-nivåer hos pasienter med SLE under pågående behandling med intravenøs belimumab ble fulgt i en langtids, ikke-kontrollert forlengelsesstudie. Etter 7,5 års behandling (inkludert 72-ukers moderstudie), ble en betydelig og vedvarende reduksjon i ulike B-celle undergrupper observert, og etter mer enn 7 års behandling var naïve B-celler redusert med median 87 %, hukommelses-B-celler med 67 %, aktiverte B-celler med 99 % og plasmaceller med 92%. Etter ca. 7 år ble det observert en 28 % median reduksjon av IgG-nivåer, der 1,6 % av pasientene opplevde en reduksjon i IgG-nivåer til under 400 mg/dl. Forekomsten av rapporterte bivirkninger under studien forble stabil eller redusert.

Etter behandling med Benlysta (10 mg/kg kroppsvekt intravenøst) eller placebo hos pasienter med aktiv lupusnefritt var det en økning i serum IgG-nivåer som var assosiert med redusert proteinuri. I forhold til placebo, ble mindre økninger i serum IgG-nivåer observert i Benlysta-gruppen som forventet med den kjente mekanismen av belimumab. Ved uke 104, var den mediane prosentøkningen fra baseline i IgG 17 % for Benlysta og 37 % for placebo. Reduksjoner av antistoffer, økninger i komplement, og reduksjoner i sirkulerende totale B-celler og B-celle undergrupper var i tråd med SLE-studiene.

I en intravenøs studie med pediatriske pasienter med SLE (6 til 17 år) var farmakodynamisk respons konsistent med dataene fra voksne.

Immunogenisitet

Testsensitiviteten for nøytraliserende antistoffer og ikke-spesifikke antistoffer (ADA) er begrenset fordi aktivt legemiddel er tilstede i prøvene. Faktisk tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer og ikke-

spesifikke anti-legemiddel-antistoffer i studiepopulasjonen er derfor ikke kjent. I de to fase III SLE-studiene av voksne testet 4 av 563 (0,7 %) pasienter i gruppen som fikk 10 mg/kg kroppsvekt og 27 av 559 (4,8 %) pasienter i gruppen som fikk 1 mg/kg kroppsvekt positivt for vedvarende tilstedeværelse av anti-belimumab-antistoffer. Blant vedvarende positive pasienter i fase III SLE-studiene fikk 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) og 1/4 (25 %) av pasientene i henholdsvis placebo-, 1 mg/kg kroppsvekt- og 10 mg/kg kroppsvekt-gruppen, infusjonsreaksjoner på en doseringsdag. Infusjonsreaksjonene var ikke alvorlige og ble klassifisert som milde til moderate. Få pasienter med ADA rapporterte alvorlige bivirkninger. Frekvensen av infusjonsreaksjoner blant vedvarende positive pasienter var sammenlignbar med frekvensen for ADA-negative pasienter med 75/552 (14 %), 78/523 (15 %) og 83/559 (15 %) i henholdsvis placebo-, 1 mg/kg kroppsvekt- og 10 mg/kg kroppsvekt-gruppen.

I lupusnefritt-studien hvor 224 voksne pasienter mottok Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst, ble ingen anti-belimumabantistoffer funnet.

I en intravenøs studie med 6 til 17 år gamle pediatriske pasienter med SLE (n=53) utviklet ingen av pasientene antibelimumabantistoffer.

Klinisk effekt og sikkerhet

SLE

Intravenøs infusjon hos voksne

Effekten av Benlysta administrert intravenøst ble evaluert i 2 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier som inkluderte 1684 pasienter med en klinisk diagnose med SLE i henhold til "American College of Rheumatology" (ACR) klassifiseringskriterier. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom, definert som en poengscore ≥ 6 i henhold til SELENA-SLEDAI (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) og positive testresultater på anti-kjerne-antistoff (ANA) (ANA-nivå $\geq 1:80$ og/eller en positiv anti-dsDNA [≥ 30 enheter/ml]) ved screening. Pasientene var på et stabilt behandlingsregime for SLE som bestod av (alene eller i kombinasjon): kortikosteroider, antimalariamidler, NSAIDs eller andre immunsuppressiver. Disse to studiene var like i design med unntak av at BLISS-76 var en 76-ukers studie og BLISS-52 var en 52-ukers studie. I begge studiene ble det primære endepunktet evaluert ved 52 uker.

Pasienter som hadde alvorlig, aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet (CNS) ble ekskludert.

BLISS-76 ble gjennomført primært i Nord-Amerika og Vest-Europa. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (76 %; $> 7,5$ mg/dag 46 %), immunsuppressiver (56 %) og antimalariamidler (63 %).

BLISS-52 ble gjennomført i Sør-Amerika, Øst-Europa, Asia og Australia. Bakgrunnsbehandlingen inkluderte kortikosteroider (96 %; $> 7,5$ mg/dag 69 %), immunsuppressiver (42 %) og antimalariamidler (67 %).

Ved baseline hadde 52 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10), hvorav 59 % av pasientene hadde mukokutan (hud og slimhinner), 60 % hadde skjelett/muskulær, 16 % hadde hematologisk, 11 % hadde renal og 9 % hadde vaskulær organinvolvering (BILAG A eller B ved baseline).

Det primære effektendepunktet var et sammensatt endepunkt (SLE Responder Index) som definerte respons når hvert av følgende kriterier i uke 52 sammenlignet med baseline ble oppnådd:

- ≥ 4 -poengs reduksjon i SELENA-SLEDAI poengscore, og
- ingen ny "British Isles Lupus Assessment Group" (BILAG) A organområde poengscore eller 2 nye BILAG B organområde poengscore, og
- ingen forverring ($< 0,30$ poengøkning) i "Physician's Global Assessment" poengscore (PGA)

SLE Responder Index måler forbedring i SLE sykdomsaktivitet, uten forverring av noe organsystem eller av pasientens generelle tilstand.

Tabell 1. Responstrate i uke 52

Respons	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 og BLISS-52 sammenslått	
	Placebo ¹ (n = 275)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 273)	Placebo ¹ (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 290)	Placebo ¹ (n = 562)	Benlysta 10 mg/kg ¹ (n = 563)
SLE Responder Index	33,8 %	43,2 % (p=0,021)	43,6 %	57,6 % (p=0,0006)	38,8 %	50,6 % (p < 0,0001)
Observert differanse vs. placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds ratio (95% KI) vs. placebo		1,52 (1,07, 2,15)		1,83 (1,30, 2,59)		1,68 (1,32, 2,15)
Komponenter av SLE Responder Index						
Andel av pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI $\geq$ 4	35,6 %	46,9 % (p=0,006)	46,0 %	58,3 % (p=0,0024)	40,9 %	52,8 % (p < 0,0001)
Andel av pasienter uten forverring av BILAG-indeks	65,1 %	69,2 % (p=0,32)	73,2 %	81,4 % (p=0,018)	69,2 %	75,5 % (p=0,019)
Andel av pasienter uten forverring i PGA	62,9 %	69,2 % (p=0,13)	69,3 %	79,7 % (p=0,0048)	66,2 %	74,6 % (p=0,0017)

¹Alle pasienter fikk standardterapi

I en sammenslått analyse av de to studiene var den prosentvise andelen av pasienter som fikk > 7,5 mg/dag prednison (eller tilsvarende) ved baseline, og som kunne redusere gjennomsnittlig kortikosteroiddose med minst 25 %, til en dose tilsvarende prednison $\leq$ 7,5 mg/dag, i løpet av ukene 40 til 52, 17,9 % i gruppen som fikk Benlysta og 12,3 % i gruppen som fikk placebo (p=0,0451).

Oppbluss av SLE var definert ved hjelp av den modifiserte SELENA SLEDAI SLE Flare Index. Median tid til første oppbluss var forsinket i den sammenslåtte gruppen som fikk Benlysta sammenlignet med gruppen som fikk placebo (110 vs. 84 dager, hasard ratio=0,84, p=0,012). Alvorlig oppbluss ble observert hos 15,6 % av pasientene i Benlysta-gruppen sammenlignet med 23,7 % av gruppen som fikk placebo i løpet av en observasjonstid på 52 uker (observert behandlingsforskjell = - 8,1 %; hasard ratio=0,64, p=0,0011).

Benlysta viste forbedring av fatigue sammenlignet med placebo målt ved FACIT-fatigue skala i den sammenslåtte analysen. Den gjennomsnittlige endring av poengscore i uke 52 fra baseline var signifikant større med Benlysta sammenlignet med placebo (4,70 vs. 2,46, p=0,0006).

Subgruppe-analyse (univariat og multivariat) av det primære endepunktet viste at den største nytten ble observert hos pasienter med høyere sykdomsaktivitet, inkludert pasienter med SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10 , eller pasienter som trengte steroider for å kontrollere sykdommen, eller pasienter med lave komplementnivåer.

Post-hoc-analyser har identifisert subgrupper med høy respons, slik som pasienter med lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline, se tabell 2 for resultater for dette eksemplet på en gruppe med høyere sykdomsaktivitet. Av disse pasientene hadde 64,5 % SELENA SLEDAI poengscore ≥ 10 ved baseline.

Tabell 2. Pasienter med lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline

Subgruppe	Anti-dsDNA OG lav komplement	
	Placebo (n = 287)	Benlysta 10 mg/kg (n = 305)
BLISS-76 og BLISS-52 sammenslåtte data		
SRI responsrate i uke 52 (%)	31,7	51,5 (p < 0,0001)
Observervert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		19,8
SRI responsrate (ekskludert komplement- og anti-dsDNA- endringer) i uke 52 (%)	28,9	46,2 (p < 0,0001)
Observervert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		17,3
Alvorlig oppblussing i løpet av 52 uker		
Pasienter som fikk en alvorlig oppblussing (%)	29,6	19,0
Observervert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		10,6
Tid til alvorlig oppblussing [hazard ratio (95 % KI)]		0,61 (0,44, 0,85) (p = 0,0038)
Prednison-reduksjon ≥ 25 % fra baseline til $\leq 7,5$ mg/dag i løpet av uke 40 til 52 ¹ (%)	(n = 173) 12,1	(n = 195) 18,5 (p = 0,0964)
Observervert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		6,3
Forbedring av FACIT-fatigue-score fra baseline i uke 52 (gjennomsnitt)	1,99	4,21 (p = 0,0048)
Observervert behandlingsforskjell vs. placebo (gjennomsnittlig forskjell)		2,21
BLISS-76-studien alene	Placebo (n = 131)	Benlysta 10 mg/kg (n = 134)
SRI responsrate i uke 76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Observervert behandlingsforskjell vs. placebo (%)		12,1

¹ Blant pasienter med baseline prednisondose > 7,5 mg/dag

Effekt og sikkerhet av Benlysta i kombinasjon med en enkel syklus med rituksimab har blitt undersøkt i en fase III, randomisert, dobbel-blindet, placebo-kontrollert 104-ukers klinisk studie med 292 pasienter (BLISS-BELIEVE). Det primære endepunktet var andelen av forsøkspersoner med en sykdomskontroll definert som SLEDAI-2K score ≤ 2 oppnådd uten immunsuppressiva og med kortikosteroider doseekvivalent med prednison ≤ 5 mg/dag ved uke 52. Dette ble oppnådd hos 19,4 % (n = 28/144) av pasientene behandlet med Benlysta i kombinasjon med rituksimab og hos 16,7 % (n = 12/72) av pasientene behandlet med Benlysta i kombinasjon med placebo (odds ratio 1,27; 95 % KI: 0,60, 2,71; p = 0,5342). En høyere frekvens av bivirkninger (91,7 % mot 87,5 %), alvorlige bivirkninger (22,2 % mot 13,9 %) og alvorlige infeksjoner (9,0 % mot 2,8 %) ble observert hos pasienter behandlet med Benlysta i kombinasjon med rituksimab sammenlignet med Benlysta i kombinasjon med placebo.

Lupusnefritt

I de ovenfor beskrevne SLE-studiene med intravenøs administrasjon ble pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt ekskludert. Ellve prosent av pasientene hadde imidlertid involvering av nyreorgan-domener ved baseline (basert på BILAG A eller B vurdering). Følgende stude på aktiv lupusnefritt har blitt utført.

Effekten og sikkerheten av Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt administrert intravenøst over en periode på 1 time på dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag, ble evaluert i en 104-ukers randomisert (1:1), dobbel-blindet, placebo-kontrollert, fase III studie (BEL114054) hos 448 pasienter med aktiv lupusnefritt. Pasientene hadde den kliniske diagnosen SLE ifølge ACR klassifiseringskriteriene, lupusnefritt klasse III, IV og/eller V bekreftet med biopsi og hadde aktiv nyresykdom ved screening, som krevde standardbehandling. Standardbehandling inkluderte kortikosteroider, 0 til 3 intravenøse administreringer av metylprednisolon (500 til 1000 mg per administrasjon), etterfulgt av oralt prednison 0,5 mg til 1 mg/kg/dag med en total daglig dose ≤ 60 mg/dag og nedtrappende til ≤ 10 mg/dag ved uke 24 med:

- mykofenolatmofetil 1 til 3 g/dag oralt eller mykofenolatsodium 720 til 2160 mg/dag oralt for induksjon og vedlikehold, eller
- syklofosfamid 500 mg intravenøst hver 2. uke for 6 infusjoner induksjonsbehandling etterfulgt av azatioprin oralt med måldose på 2 mg/kg/dag for vedlikehold.

Denne studien ble utført i Asia, Nord-Amerika, Sør-Amerika, og Europa. Pasientenes medianalder var 31 år (intervall: 18 til 77 år), majoriteten (88 %) var kvinner.

Det primære effektendepunktet var Primær Effekt Renal Respons (PERR) ved uke 104 definert som en respons ved uke 100 bekreftet av en gjentatt måling ved uke 104 med følgende parametre: urin protein-kreatinin-ratio (uPKR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) og estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller ingen reduksjon i eGFR på > 20 % fra verdi før oppbluss.

De viktigste sekundære endepunktene inkluderte:

- Komplette Renal Respons (CRR) definert som en respons ved uke 100 bekreftet av en gjentatt måling ved uke 104 av følgende parametre: uPKR < 500 mg/g (56,8 mg/mmol) og eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² eller ingen reduksjon i eGFR av > 10 % fra verdi før oppbluss.
- PERR ved uke 52.
- Tid til nyrerelatert hendelse eller død (nyrerelatert hendelse definert som første hendelse av sluttstadium nyresykdom, doubling av serumkreatinin, forverret nyrefunksjon [definert som økt proteinuri, og/eller nedsatt nyrefunksjon], eller mottak av nyresykdomsrelatert forbudt behandling.

For PERR og CRR endepunktene måtte steroidbehandling bli redusert til ≤ 10 mg/dag fra uke 24 for å kunne bli vurdert som en responder. For disse endepunktene ble pasienter som avsluttet behandlingen tidlig, mottok forbudt behandling eller som trakk seg fra studien ansett som ikke-responderere.

Andelen av pasientene som oppnådde PERR ved uke 104 var signifikant høyere hos pasienter som mottok Benlysta sammenlignet med placebo. De viktigste sekundære endepunktene viste også signifikant forbedring med Benlysta sammenlignet med placebo (tabell 3).

Tabell 3: Effekt resultater hos voksne pasienter med lupusnefritt

	Placebo	Benlysta 10 mg/kg	Observert differanse vs. placebo	Odds/hasard ratio vs. placebo (95 % KI)	P- verdi
Effekt endepunkt	n = 223	n = 223			
PERR ved uke 104¹ Responderere	32,3 %	43,0 %	10,8 %	OR 1,55 (1,04, 2,32)	0,0311
Komponenter av PERR					
Urin protein-kreatinin- ratio ≤ 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 eller ingen reduksjon i eGFR >20% fra verdi før oppbluss	50,2 %	57,4 %	7,2 %	OR 1,32 (0,90, 1,94)	0,1599
Ingen behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
CRR ved uke 104¹ Respondere	19,7 %	30,0 %	10,3 %	OR 1,74 (1,11, 2,74)	0,0167
Komponenter av CRR					
Urin protein-kreatinin- ratio < 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 eller ingen reduksjon i eGFR >10% fra verdi før oppbluss	39,9 %	46,6 %	6,7 %	OR 1,33 (0,90, 1,96)	0,1539
Ingen behandlingssvikt ³	74,4 %	83,0 %	8,5 %	OR 1,65 (1,03, 2,63)	0,0364
PERR ved uke 52¹ Respondere	35,4 %	46,6 %	11,2 %	OR 1,59 (1,06, 2,38)	0,0245
Tid til nyrerelatert hendelse eller død¹ Prosentandel av pasienter med hendelse ²	28,3 %	15,7 %	-		
Tid til hendelse [Hazard ratio (95 % KI)]			-	HR 0,51 (0,34, 0,77)	0,0014

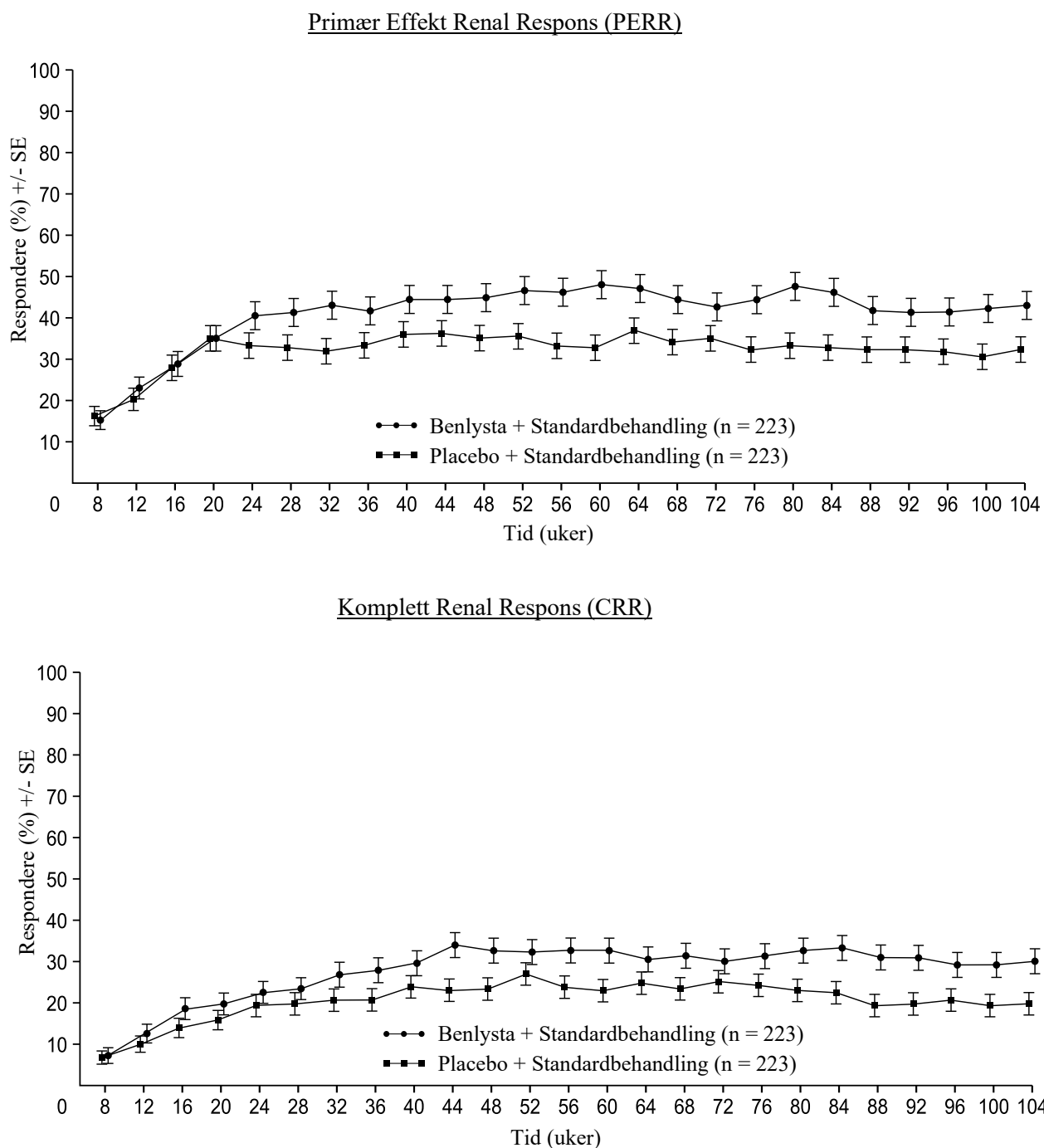
¹ PERR ved uke 104 var den primære effektanalysen. CRR ved uke 104, PERR ved uke 52 og tid til nyrerelatert hendelse eller død var inkludert i prespesifisert testhierarki.

² Ved ekskludering av dødsfall fra analysen (1 for Benlysta; 2 for placebo), var prosentandelen av pasienter med nyrerelatert hendelse 15,2 % for Benlysta sammenlignet med 27,4 % for placebo (HR = 0,51; 95 % KI: 0,34, 0,78).

³ Behandlingssvikt: Pasienter som tok medisiner som var forbudt i henhold til protokoll.

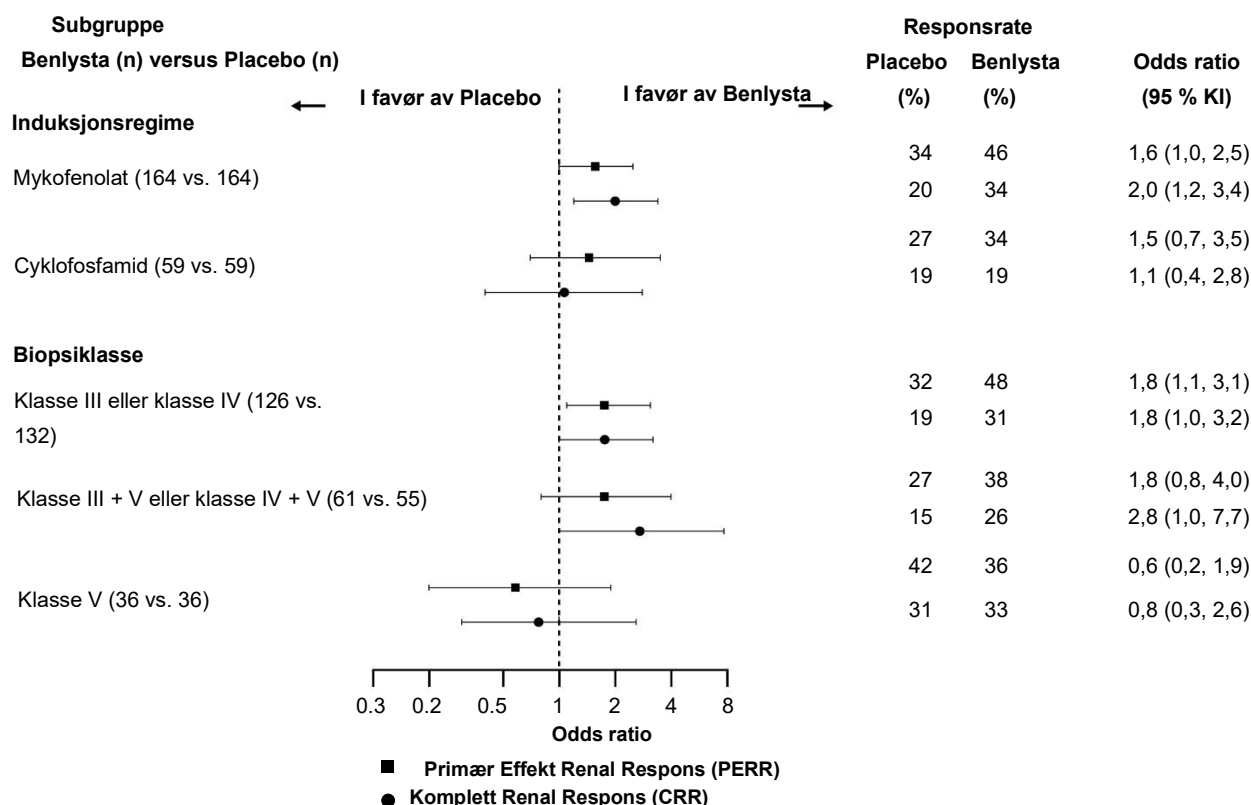
En numerisk større prosentandel av pasientene som mottok Benlysta oppnådde PERR fra uke 24 sammenlignet med placebo, og denne behandlingsforskjellen ble opprettholdt til uke 104. Fra uke 12 oppnådde en numerisk større prosentandel av pasienter som mottok Benlysta CRR sammenlignet med placebo og den numeriske forskjellen ble vedlikeholdt til og med uke 104 (figur 1).

Figur 1. Responsrater hos voksne med lupusnefritt ved besøk



I deskriptive subgruppeanalyser ble viktige effektendepunkter (PERR og CRR) undersøkt mot induksjonsregime (mykofenolat eller syklofosamid) og biopsiklasse (klasse III eller IV, klasse III + V eller klasse IV + V, eller klasse V) (figur 2).

Figur 2. Odds ratio av PERR og CRR ved uke 104 på tvers av subgrupper



Alder og etnisitet

Alder

Det var ingen observerte forskjeller i effekt eller sikkerhet hos pasienter med SLE ≥ 65 år som fikk Benlysta intravenøst eller sukutant sammenlignet med den totale populasjonen i placebo-kontrollerte studier. Antall pasienter ≥ 65 år (62 pasienter for effekt og 219 for sikkerhet) er imidlertid ikke tilstrekkelig for å fastslå om de responderer ulikt fra yngre pasienter.

Mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse

Benlysta ble administrert intravenøst til mørkhudede pasienter med SLE av afrikansk opprinnelse i en randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert 52-ukers fase III/IV-studie (EMBRACE). Effekten ble evaluert hos 448 pasienter. Andelen av mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse som oppnådde SRI-S2K-respons, var høyere hos pasienter som fikk Benlysta, men forskjellen var ikke statistisk signifikant sammenlignet med placebo. Imidlertid var SRI-S2K-responsen hos mørkhudede pasienter av afrikansk opprinnelse med høy sykdomsaktivitet (lavt komplement og positiv anti-dsDNA ved baseline, n=141) 45,1 % for Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt sammenlignet med 24,0 % for placebo (odds ratio 3,00; 95 % KI: 1,35, 6,68). Dette er konsistent med resultatene fra andre studier.

Pediatrik populasjon

SLE

Sikkerhet og effekt av Benlysta ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 52-ukers studie (PLUTO) med 93 pediatriske pasienter med en klinisk diagnose med SLE i henhold til ACR-klassifiseringskriteriene. Pasientene hadde aktiv SLE-sykdom, definert som en SELENA-SLEDAI poengscore ≥ 6 og positive autoantistoffer ved screening som beskrevet i studiene med voksne. Pasientene stod på et stabilt behandlingsregime for SLE (standardbehandling) og hadde lignende inklusjonskriterier som i studiene med voksne. Pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt, alvorlig

aktiv CNS lupus, primær immunsvikt, IgA-mangel eller akutt eller kroniske infeksjoner som krevde behandling ble ekskludert fra studien. Studien ble utført i USA, Sør-Amerika, Europa og Asia. Medianalder for pasientene var 15 år (fra 6 til 17 år). I aldersgruppen 5 til 11 år (n=13) varierte SELENA-SLEDAI poengscore fra 4 til 13, og i aldersgruppen 12 til 17 år (n=79) varierte SELENA-SLEDAI poengscore fra 4 til 20. Hovedandelen (94,6 %) av pasientene var kvinner. Studien hadde ikke statistisk styrke til statistiske sammenligninger, og alle data er deskriptive.

Det primære endepunktet var SLE Responder Index (SRI) ved uke 52 som beskrevet i studiene med intravenøs administrasjon hos voksne. En høyere andel av pediatriske pasienter oppnådde SRI-respons med Benlysta sammenlignet med placebo. Responsen for de individuelle komponentene av endepunktet var konsistent med SRI (tabell 4).

Tabell 4. Pediatrisk responsrate ved uke 52

	Placebo (n=40)	Benlysta 10 mg/kg (n=53)
Respons¹		
SLE Responder Index (%)	43,6 (17/39)	52,8 (28/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,49 (0,64, 3,46)
Komponenter av SLE Responder Index		
Andel pasienter med reduksjon i SELENA-SLEDAI ≥ 4 (%)	43,6 (17/39)	54,7 (29/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,62 (0,69, 3,78)
Andel pasienter uten forverring av BILAG-index (%)	61,5 (24/39)	73,6 (39/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,96 (0,77, 4,97)
Andel pasienter uten forverring i PGA (%)	66,7 (26/39)	75,5 (40/53)
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		1,70 (0,66, 4,39)

¹ Analyser ekskluderte alle forsøkspersoner som manglet en baseline vurdering for noen av komponentene (1 for placebo).

Blant pasienter som fikk alvorlig oppbluss var median dag i studien for første alvorlige oppbluss dag 150 i Benlysta-gruppen og dag 113 i placebogruppen. Alvorlig oppbluss ble observert hos 17,0 % i Benlysta-gruppen sammenlignet med 35,0 % i placebogruppen over den 52 uker lange observasjonsperioden (observert behandlingsforskjell = 18,0 %; hasard ratio = 0,36, 95 % KI: 0,15, 0,86). Dette var konsistent med funnene fra de kliniske studiene med intravenøs administrasjon hos voksne.

Kriteriene for evaluering av juvenil SLE-respons fra Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology (PRINTO/ACR) viste forbedring hos en høyere andel pediatriske pasienter som fikk Benlysta sammenlignet med placebo (tabell 5).

Tabell 5. PRINTO/ACR-responsrate i uke 52

	Andel pasienter med minst 50 % forbedring i 2 av 5 komponenter ¹ og ikke mer enn ett av de gjenværende med mer enn 30 % forverring		Andel av pasienter med minst 30 % forbedring i 3 av 5 komponenter ¹ og ikke mer enn ett av de gjenværende med mer enn 30 % forverring	
	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53	Placebo n = 40	Benlysta 10 mg/kg n = 53
Respons, n (%)	14/40 (35,0)	32/53 (60,4)	11/40 (27,5)	28/53 (52,8)
Observert differanse vs. placebo		25,38		25,33
Odds ratio (95 % KI) vs. placebo		2,74 (1,15, 6,54)		2,92 (1,19, 7,17)

¹ De fem PRINTO/ACR-komponentene var prosentvis endring ved uke 52 av: “Parent’s Global Assessment” (Parent GA), PGA, SELENA SLEDAI-poengscore, 24-timer proteinuri og “Paediatric Quality of Life Inventory – Generic Core Scale” (PedsQL GC) domenscore for fysisk funksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De intravenøse farmakokinetiske parametrene angitt under er basert på estimerte populasjonsparametre for 563 pasienter med SLE som fikk Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt i de to fase III-studiene.

Absorpsjon

Benlysta administreres ved intravenøs infusjon. Maksimale serumkonsentrasjoner av belimumab ble generelt observert ved, eller kort tid etter, fullført infusjon. Maksimal serumkonsentrasjon var 313 mikrog/ml (variasjonsbredde: 173-573 mikrog/ml) basert på simulering av konsentrasjonstidsprofil ved bruk av de typiske parameterverdiene i den farmakokinetiske modellen.

Distribusjon

Belimumab ble distribuert til vev med steady-state volum (Vss) for distribusjon på omtrent 5 liter.

Biotransformasjon

Belimumab er et protein hvor den forventede nedbrytningsmekanismen er degradering til små peptider og individuelle aminosyrer av bredt distribuerte proteolytiske enzymer. Vanlige biotransformasjonsstudier er ikke utført.

Eliminasjon

Belimumab-konsentrasjoner i serum viste nedgang på en biekspensiell måte med en distribusjons-halveringstid på 1,75 dager og terminal halveringstid på 19,4 dager. Systemisk clearance var 215 ml/dag (variasjonsbredde: 69 - 622 ml/dag).

Lupusnefritt-studie

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført hos 224 voksne pasienter med lupusnefritt som mottok Benlysta 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst (dag 0, 14, 28, og deretter hver 28. dag opptil 104 uker). På grunn av aktiv nyresykdom hos pasienter med lupusnefritt, var belimumabclearance initielt høyere enn observert i SLE-studier. Etter 24 uker med behandling og gjennom resten av studien, var

imidlertid belimumabclearance og eksponering lik den som ble observert hos voksne pasienter med SLE som mottok belimumab 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon: De farmakokinetiske parametrene er basert på individuelle parameterestimer fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse av 53 pasienter fra en studie med pediatriske pasienter med SLE. Etter intravenøs administrasjon av 10 mg/kg kroppsvekt på dag 0, 14 og 28, og med 4-ukers intervaller deretter, var belimumabeksponeringen lik mellom pediatriske og voksne SLE-pasienter. Steady-state geometrisk gjennomsnitt C_{max}, C_{min} og AUC-verdier var 305 µg/ml, 42 µg/ml og 2569 dag x µg/ml i aldersgruppen 5 til 11 år, og 317 µg/ml, 52 µg/ml og 3126 dag x µg/ml i aldersgruppen 12 til 17 år (n=43).

Eldre: Benlysta er studert hos et begrenset antall eldre pasienter. I den totale studiepopulasjonen med SLE administrert intravenøst, ble ikke eksponering for belimumab påvirket av alder i den populasjonsbaserte farmakokinetiske analysen. Tatt i betraktning det lave antallet av pasienter ≥ 65 år, kan imidlertid ikke en alderseffekt utelukkes helt.

Nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til belimumab. I løpet av den kliniske utviklingsfasen har Benlysta blitt studert hos pasienter med SLE og nedsatt nyrefunksjon (261 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, kreatininclearance ≥ 30 og < 60 ml/min; 14 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kreatininclearance ≥ 15 og < 30 ml/min). Reduksjon i systemisk clearance estimert ved populasjonsfarmakokinetisk modellering for pasienter i midten av kategoriene for nedsatt nyrefunksjon i forhold til pasienter med median kreatininclearance i den farmakokinetiske populasjonen (79,9 ml/min) var 1,4 % for lett (75 ml/min), 11,7 % for moderat (45 ml/min) og 24,0 % for alvorlig (22,5 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Selv om proteinuri (≥ 2 g/dag) økte belimumabclearance og reduksjon av kreatininclearance reduserte belimumabclearance, var disse effektene innenfor den forventede variasjonsbredden. Det anbefales derfor ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke utført konkrete studier for å undersøke effektene av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til belimumab. IgG1-molekyler, slik som belimumab, brytes ned av bredt distribuerte proteolytiske enzymer som ikke er begrenset til levervev, og det er lite sannsynlig at endringer i leverfunksjonen vil ha noen effekt på elimineringen av belimumab.

Kroppsvekt/Kroppsmasseindeks (BMI)

Vektnormalisert belimumab-dosering fører til redusert eksponering hos undervektige pasienter (BMI < 18,5) og til økt eksponering hos overvektige pasienter (BMI ≥ 30). BMI-avhengige endringer i eksponering førte ikke til tilsvarende endringer i effekt. Økt eksponering hos overvektige pasienter som fikk belimumab 10 mg/kg kroppsvekt førte ikke til en total økning i bivirkningsfrekvens eller alvorlige bivirkninger sammenlignet med overvektige pasienter som fikk placebo. Høyere frekvens av kvalme, oppkast og diaré ble imidlertid observert hos overvektige pasienter. Ingen av disse gastrointestinale bivirkningene hos overvektige pasienter var alvorlige. Ingen dosejustering er anbefalt for undervektige eller overvektige pasienter.

Ovegang fra intravenøs til subkutan administrasjon

SLE

Pasienter med SLE som gikk over fra 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke til et 200 mg subkutan regime, der bytteintervallet var fra 1 til 4 uker, hadde pre-dose belimumab serumkonsentrasjoner ved deres første subkutane dose som var nær deres endelige subkutane steady-state trough konsentrasjon (se pkt. 4.2). Basert på simuleringer med populasjonsfarmakokinetiske parametre var gjennomsnittlig steady-state-belimumabkonsentrasjon for 200 mg subkutan hver uke (hos voksne pasienter, og hos pediatriske pasienter 5 til under 18 år og ≥ 50 kg), hver 10. dag (hos

pediatriske pasienter 5 til under 18 år og 30 til < 50 kg) eller annenhver uke (hos pediatriske pasienter 5 til under 18 år og 15 til < 30 kg) lignende som 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver fjerde uke.

Lupusnefritt

En til 2 uker etter fullføring av de første 2 intravenøse dosene forventes det at pasienter med lupusnefritt som gikk over fra 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst til 200 mg subkutan ukentlig, har lignende gjennomsnittlig belimumab serumkonsentrasjon som pasienter dosert med 10 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke basert på populasjonsfarmakokinetiske simuleringer (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell helsefare for mennesker ved administrering av gjentatte doser basert på studier av toksisitet og reproduksjonstoksitet.

Intravenøs og subkutan administrering hos aper resulterte i en forventet reduksjon av antallet B-celler i perifert og lymfoid vev uten assosierte toksikologiske funn.

Reproduksjonsstudier har vært utført hos drektige cynomolgusaper som fikk belimumab 150 mg/kg kroppsvekt ved intravenøs infusjon (omtrent 9 ganger antatt maksimal klinisk eksponering hos mennesker) hver 2. uke i opptil 21 uker. Behandling med belimumab var ikke assosiert med noen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til maternal toksisitet, utviklingstoksitet eller teratogenisitet.

Behandlingsrelaterte funn var begrenset til forventet reversibel reduksjon av B-celler hos både drektige og avkom, og til reversibel reduksjon av IgM hos avkom. Antallet B-celler ble gjenopprettet etter opphør av belimumab-behandling med omtrent 1 år post-partum hos voksne aper og ved 3 måneders alder hos avkom; IgM-nivåene hos avkom eksponert for belimumab *in utero* ble gjenopprettet ved 6 måneders alder.

Påvirkning på fertilitet hos hann- og hunnaper ble undersøkt i en 6-måneders toksikologistudie med gjentatte doser av belimumab på 50 mg/kg kroppsvekt eller høyere. Ingen behandlingsrelaterte endringer ble sett i reproduksjonsorganene hos kjønnsmodne hann- eller hunndyr. En uformell vurdering av menstruasjonssyklus hos hunnene viste ingen belimumab-relaterte endringer.

Siden belimumab er et monoklonalt antistoff er det ikke utført noen gentoksisitetsstudier. Ingen karsinogenitetsstudier eller studier på fertilitet (mannlig eller kvinnelig) er utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat (E 330)

Natriumsitrat (E 331)

Sukrose

Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Uforlikeligheter

Benlysta må ikke blandes med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år.

Rekonstituert løsning

Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker må den rekonstituerte oppløsningen, dersom ikke brukt umiddelbart, beskyttes mot direkte sollys og lagres i kjøleskap ved 2 °C - 8 °C.

Rekonstituert og fortynnet løsning til infusjon

Oppløsning av Benlysta fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning kan lagres ved 2 °C - 8 °C eller ved romtemperatur (15 °C - 25 °C).

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til ferdig infusjon må ikke overskride 8 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass (5 ml) av type 1 glass, som inneholder 120 mg pulver, med kork av silikonbasert klorbutylgummi og aluminiumforsegling.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass (20 ml) av type 1 glass, som inneholder 400 mg pulver, med kork av silikonbasert klorbutylgummi og aluminiumforsegling.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av 120 mg infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituering

Rekonstituering og fortynning må utføres under aseptiske forhold.

La hetteglasset stå i 10 - 15 minutter i romtemperatur (15 °C - 25 °C).

Det er anbefalt å bruke en kanyler på 21-25 gauge til å stikke gjennom gummiproppen ved rekonstituering og fortynning.

Hetteglasset med 120 mg belimumab til engangsbruk rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæske for å oppnå en konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

Strålen med vann til injeksjonsvæske skal rettes ned langs siden av hetteglasset for å minske skumming. Rotér hetteglasset forsiktig i 60 sekunder. La hetteglasset stå i romtemperatur (15 °C - 25°C) under rekonstitueringen, og rotér forsiktig hetteglasset i 60 sekunder hvert 5. minutt til pulveret er oppløst. Skal ikke ristes. Rekonstituering er vanligvis ferdig innen 10 til 15 minutter etter at vannet er tilsatt, men kan ta opptil 30 minutter.

Den rekonstituerte oppløsningen må beskyttes mot sollys.

Dersom det brukes et mekanisk apparat til å rekonstituere Benlysta, må det ikke overskride 500 rpm, og hetteglasset skal ikke roteres lenger enn i 30 minutter.

Når rekonstitueringen er ferdig bør oppløsningen være opaliserende og fargeløs til svak gul og uten partikler. Små luftbobler forventes imidlertid og er akseptabelt.

Etter rekonstituering kan et volum på 1,5 ml (tilsvarende 120 mg belimumab) fjernes fra hvert hetteglass.

Fortynning

Det rekonstituerte legemidlet fortynnes til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning. For pasienter med kroppsvekt på 40 kg eller mindre kan infusjonsposer med 100 ml av disse fortynningsmidlene vurderes, forutsatt at den endelige belimumabkonsentrasjonen i infusjonsposen ikke overstiger 4 mg/ml.

Glukose 50 mg/ml (5 % oppløsning til intravenøs injeksjon er ikke forlikelig med Benlysta, og må ikke brukes.

Fra en 250 ml (eller 100 ml) infusjonspose eller -flaske med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning, tas det ut og kastes et volum tilsvarende det volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen som kreves for pasientens dose. Deretter tilsettes det nødvendige volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen til infusjonsposen eller -flasken. Snu forsiktig posen eller flasken for å blande oppløsningen. Ubrukt oppløsning i hetteglasset må kasseres.

Inspiser Benlysta-oppløsningen visuelt for utfelling av partikler og misfarging før administrering. Kast oppløsningen dersom utfelling eller misfarging observeres.

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til avsluttet infusjon må ikke overskride 8 timer.

Tilberedning av 400 mg infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituering

Rekonstituering og fortynning må utføres under aseptiske forhold.

La hetteglasset stå i 10 - 15 minutter i romtemperatur (15 °C - 25 °C).

Det er anbefalt å bruke en kanyler på 21-25 gauge til å stikke gjennom gummiproppen ved rekonstituering og fortynning.

Hetteglasset med 400 mg belimumab til engangsbruk rekonstitueres med 4,8 ml vann til injeksjonsvæske for å oppnå en konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

Strålen med vann til injeksjonsvæske skal rettes ned langs siden av hetteglasset for å minske skumming. Rotér hetteglasset forsiktig i 60 sekunder. La hetteglasset stå i romtemperatur (15°C - 25°C) under rekonstitueringen, og rotér forsiktig hetteglasset i 60 sekunder hvert 5. minutt til pulveret er oppløst. Skal ikke ristes. Rekonstituering er vanligvis ferdig innen 10 til 15 minutter etter at vannet er tilsatt, men kan ta opptil 30 minutter.

Den rekonstituerte oppløsningen må beskyttes mot sollys.

Dersom det brukes et mekanisk apparat til å rekonstituere Benlysta, må det ikke overskride 500 rpm, og hetteglasset skal ikke roteres lenger enn i 30 minutter.

Når rekonstitueringen er ferdig bør oppløsningen være opaliserende og fargeløs til svak gul og uten partikler. Små luftbobler forventes imidlertid og er akseptabelt.

Etter rekonstituering kan et volum på 5 ml (tilsvarende 400 mg belimumab) fjernes fra hvert hetteglass.

Fortynning

Det rekonstituerte legemidlet fortynnes til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning.

Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til intravenøs injeksjon er ikke forlikelig med Benlysta, og må ikke brukes.

Fra en 250 ml infusjonspose eller -flaske med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning, tas det ut og kastes et volum tilsvarende det volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen som kreves for pasientens dose. Deretter tilsettes det nødvendige volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen til infusjonsposen eller -flasken. Snu forsiktig posen eller flasken for å blande oppløsningen. Ubrukt oppløsning i hetteglasset må kasseres.

Inspiser Benlysta-oppløsningen visuelt for utfelling av partikler og misfarging før administrering. Kast oppløsningen dersom utfelling eller misfarging observeres.

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til avsluttet infusjon må ikke overskride 8 timer.

Administrasjonsmåte

Benlysta skal infunderes over en periode på 1 time.

Benlysta skal ikke infunderes samtidig med andre midler i samme intravenøse linje. Ingen studier av fysikalsk eller biokjemisk forlikelighet er utført for å evaluere samtidig administrering av Benlysta med andre midler.

Ingen uforlikeligheter mellom Benlysta og polyvinylklorid- eller polyolefin-posere har blitt observert.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/700/001 1 hetteglass – 120 mg

EU/1/11/700/002 1 hetteglass – 400 mg

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011

Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

ELLER

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

ELLER

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å fullføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitt tidsrammer:

Beskrivelse	Frist
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også skaffe en datarapport på et langsiktig, kontrollert sikkerhetsregister hvor alle pasientene følges i minst 5 år, basert på en protokoll godkjent av CHMP. Sikkerhetsregisteret vil evaluere forekomst av alle dødsårsaker og spesifikke bivirkninger hos pasienter med systemisk lupus erythematosus. Disse spesifikke bivirkningene inkluderer alvorlige infeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner og PML), utvalgte alvorlige psykiatriske hendelser, og malignitet (inkludert non-melanom hudkreft).	28. februar 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – FERDIGFYLT(E) PENN(ER)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver 1 ml ferdigfylt penn inneholder 200 mg belimumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

1 ferdigfylt penn.

4 ferdigfylte penner.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEIER

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/700/003 1 ferdigfylt penn
EU/1/11/700/004 4 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

benlysta penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE – Flerpakning med 12 ferdigfylte penner (3 pakker med 4 ferdigfylte penner)-med blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver 1 ml ferdigfylt penn inneholder 200 mg belimumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Flerpakning: 12 ferdigfylte penner (3 esker med 4 ferdigfylte penner).

Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/11/700/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

benlysta penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ESKE – FERDIGFYLT PENN- Flerpakning med 12 ferdigfylte penner (3 pakker med 4 ferdigfylte penner)- uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver 1 ml ferdigfylt penn inneholder 200 mg belimumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

4 ferdigfylte penner. Komponent av flerpakning.
Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

benlysta penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benlysta 200 mg injeksjon

belimumab

s.c.

Subkutan

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE – FERDIGFYLT(E) SPRØYTE(R)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver 1 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg belimumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte.
4 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

TRYKK HER FOR Å ÅPNE

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/11/700/006 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/11/700/007 4 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

benlysta sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benlysta 200 mg

belimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE-HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 120 mg belimumab (80 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sitronsyremonohydrat (E 330), natriumsitrat (E 331), sukrose, polysorbat 80 (E 433)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEIER

Til intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/11/700/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

belimumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE-HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 400 mg belimumab (80 mg/ml etter rekonstituering)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sitronsyremonohydrat (E 330), natriumsitrat (E 331), sukrose, polysorbat 80 (E 433)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/11/700/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

belimumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

400 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn belimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Benlysta
3. Hvordan du bruker Benlysta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Benlysta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Trinnvise instruksjoner for bruk av den ferdigfylte pennen

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot

Benlysta som subkutan injeksjon er et legemiddel som brukes til å behandle lupus (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne (over 18 år) og barn (5 til under 18 år og som veier minst 15 kg) hvor sykdomsaktiviteten fortsatt er høy til tross for standardbehandling. Benlysta brukes også i kombinasjon med andre legemidler til behandling av voksne (18 år og eldre) med aktiv lupusnefritt (lupusrelatert nyrebetennelse).

Lupus er en sykdom hvor immunsystemet (systemet som bekjemper infeksjoner) angriper dine egne celler og vev, og forårsaker betennelse og organskade. Det kan påvirke nesten alle organer i kroppen, og antas å involvere en type hvite blodceller som kalles *B-celler*.

Benlysta inneholder **belimumab** (et monoklonalt antistoff). Det reduserer antall B-celler i blodet ditt ved å blokkere virkningen av BLyS. BLyS er et protein som hjelper B-cellene å leve lengre, og som finnes i høye nivåer hos personer med lupus.

Du vil bli gitt Benlysta i tillegg til din vanlige behandling mot lupus.

2. Hva du må vite før du bruker Benlysta

Bruk ikke Benlysta

dersom du er **allergisk** (overfølsom) overfor belimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

➔ **Snakk med lege** dersom dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Benlysta:

- dersom du har en pågående eller langvarig **infeksjon** eller dersom du ofte får infeksjoner. Legen vil avgjøre om du kan bli behandlet med Benlysta.
- dersom du planlegger å bli **vaksinert** eller nylig har blitt vaksinert (i løpet av de siste 30 dager). Enkelte typer av vaksiner skal ikke gis rett før eller i løpet av behandlingen med Benlysta.
- dersom din lupus påvirker **nervesystemet** ditt
- dersom du er **hiv-positiv** eller har lave nivåer av **immunoglobuliner**
- dersom du har eller har hatt **hepatitt B eller C**
- dersom du har hatt en **organtransplantasjon**, eller en **benmargtransplantasjon** eller **stamcelletransplantasjon**
- dersom du har hatt **kreft**
- dersom du noen gang har utviklet et **alvorlig hudutslett** eller **hud som flasser av, blemmer og/eller sår i munnen** etter å ha brukt Benlysta

➔ **Snakk med lege** dersom noe av dette gjelder deg.

Depresjon og selvmord

Det har vært rapportert om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk, inkludert selvmord, under behandling med Benlysta. Si fra til legen hvis du har hatt disse lidelsene før. Hvis du på noe tidspunkt opplever nye eller forverrede symptomer:

➔ **Kontakt lege, eller oppsøk et sykehus umiddelbart.**

Hvis du føler deg deprimert eller har tanker om selvskading eller selvmord, kan det være nyttig å betro seg til en slektning eller nær venn og be ham/henne lese dette pakningsvedlegget. Du kan spørre om han/hun er bekymret for endringer i humøret ditt eller atferden din.

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling.

➔ **Slutt å ta Benlysta og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av symptomene beskrevet i avsnitt 4.**

Vær på vakt for viktige symptomer

Personer som tar legemidler som påvirker deres immunsystem kan ha større risiko for infeksjoner, inkludert en sjelden, men alvorlig hjerneinfeksjon kalt *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

➔ **Les informasjonen ‘Økt risiko for hjerneinfeksjon’ i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

For å forbedre sporbarheten av dette legemidlet bør du og helsepersonellet registrere lotnummeret for Benlysta. Det anbefales å notere denne informasjonen i tilfelle du blir spurt om den senere.

Barn og ungdom

Benlysta ferdigfylt penn som subkutan injeksjon er ikke beregnet til behandling av SLE hos barn under 5 år eller under 15 kg.

Benlysta ferdigfylt penn som subkutan injeksjon er ikke beregnet til behandling av lupus nefritt hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Benlysta

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege dersom du behandles med legemidler som påvirker immunsystemet, inkludert ethvert legemiddel som påvirker B-celler (brukt til å behandle kreft eller betennelsessykdommer).

En kombinasjon av slike legemidler og Benlysta kan gjøre immunsystemet ditt mindre effektivt. Dette kan øke risikoen for en alvorlig infeksjon.

Graviditet og amming

Prevensjonsmiddel hos kvinner som kan bli gravide

- **Bruk et sikkert prevensjonsmiddel** mens du behandles med Benlysta og i minst 4 måneder etter siste dose.

Graviditet

Benlysta anbefales normalt ikke dersom du er gravid.

- **Snakk med lege dersom du er gravid**, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil bestemme om du kan bruke Benlysta.
- **Snakk med lege dersom du blir gravid** mens du behandles med Benlysta.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer. Det er sannsynlig at Benlysta kan gå over i morsmelk. Legen vil diskutere med deg om du må avslutte behandlingen med Benlysta mens du ammer, eller om du må stoppe amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Benlysta kan ha bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Benlysta inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege dersom du har eller barnet ditt har noen kjente allergier.

Benlysta inneholder natrium

Benlysta inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Benlysta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Benlysta må injiseres under huden i henhold til doseringsplanen som er forskrevet av legen.

Hvor mye skal du bruke

Systemisk lupus erythematosus

Voksne

Anbefalt dose er 200 mg (totalt innhold av en penn) én gang i uken.

Barn og ungdom 5 år og eldre

Anbefalt dose for barn og ungdom 5 år og eldre er basert på vekt som vist nedenfor:

Kroppsvekt	Anbefalt dose
50 kg eller mer	200 mg (totalt innhold i én penn) én gang i uken
30 kg til mindre enn 50 kg	200 mg (totalt innhold i én penn) én gang hver 10. dag
15 kg til mindre enn 30 kg	200 mg (totalt innhold i én penn) én gang annenhver uke

Lupusnefritt

Kun voksne

Anbefalt dose kan variere. Legen vil forskrive den riktige dosen for deg. Dette vil være:

- en dose á 200 mg (totalt innhold av en penn) én gang i uken.
- eller**
- en dose á 400 mg (totalt innhold av to penner på samme dag) én gang i uken i 4 uker. Deretter er anbefalt dose 200 mg (totalt innhold av en penn) én gang i uken.

Hvis du ønsker å endre doseringsdag

Ta en dose på den nye dagen (selv om tiden siden din forrige dose er kortere enn vanlig). Fortsett med den nye planen fra denne dagen.

Hvordan injisere Benlysta

En sykepleier eller lege vil vise deg eller din omsorgsperson hvordan Benlysta skal injiseres. Din første injeksjon med Benlysta ferdigfylt penn skal veiledes av din lege eller sykepleier. Etter du har fått trening i å bruke pennen, kan din lege eller sykepleier bestemme at du kan injisere deg selv, eller at din omsorgsperson kan gi den til deg. Din lege eller sykepleier skal også forklare hvilke tegn og symptomer du må være på vakt for når du bruker Benlysta, fordi alvorlige allergiske reaksjoner kan oppstå (se ‘Allergiske reaksjoner’ i avsnitt 4).

Hos barn under 10 år må Benlysta ferdigfylt penn injiseres av en lege, sykepleier eller opplært omsorgsperson.

Du skal injisere Benlysta under huden i mageområdet (abdomen) eller øvre bein (lår).

Benlysta til injeksjon under huden (subkutan) må ikke injiseres inn i en blodåre (intravenøst).

Instruksjoner for å bruke den ferdigfylte pennen er gitt bakerst i dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Benlysta

Hvis dette skjer, ta øyeblikkelig kontakt med lege eller sykepleier, som vil overvåke deg for tegn eller symptomer på bivirkninger, og behandle disse symptomene om dette er nødvendig. Hvis mulig, vis dem esken, eller dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Benlysta

Injiser den glemte dosen så fort du husker. Fortsett med din normale ukentlige plan eller start en ny ukentlig plan fra dagen du injiserte den glemte dosen.

Hvis du ikke legger merke til at du har glemt en dose før det allerede er tid for neste dose, skal du kun injisere den neste dosen som planlagt.

Avslutte behandlingen med Benlysta

Legen vil bestemme om du trenger å avslutte behandlingen med Benlysta.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Benlysta og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av de følgende symptomene på en alvorlig hudreaksjon:

- rødaktige flekker på overkroppen som ser ut som målskiver eller sirkler, ofte med blemmer i midten, hud som flasser av, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkningene har blitt rapportert med ukjent hyppighet (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Allergiske reaksjoner – oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

Benlysta kan forårsake en injeksjonsreaksjon eller en allergisk (overfølsomhets-) reaksjon. Disse er vanlige bivirkninger (kan forekomme hos 1 av 10 personer). De kan av og til være alvorlige (mindre vanlig, kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer), og noen ganger livstruende. Disse alvorlige reaksjonene oppstår mest sannsynlig i løpet av dagen for den første eller andre behandlingen med Benlysta, men kan bli forsinket, og oppstå flere dager etterpå.

Kontakt umiddelbart lege eller sykepleier, eller dra til akuttmottaket på nærmeste sykehus dersom du får noen av følgende symptomer på en allergisk eller injeksjonsrelatert reaksjon:

- hevelse av ansikt, lepper, munn eller tunge
- hvesing, pusteproblemer eller kortpustethet
- utslett
- kløende, vablete utslett eller elveblest

Mindre alvorlige forsinkede reaksjoner på Benlysta oppstår sjeldent, oftest 5 til 10 dager etter en injeksjon. Disse omfatter symptomer som utslett, kvalme, trøtthet, muskelpåler, hodepine, eller hevelse i ansiktet.

Dersom du opplever noen av disse symptomene og spesielt to eller flere i kombinasjon:

➔ **Kontakt lege eller sykepleier.**

Infeksjoner

Benlysta kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner, inkludert urinveisinfeksjon og luftveisinfeksjon. Disse er veldig vanlige og kan ramme mer enn 1 av 10 personer. Noen infeksjoner kan være alvorlige og i sjeldne tilfeller føre til dødsfall.

Hvis du får noen av følgende symptomer på en infeksjon:

- feber og/eller frysninger
- hoste, pusteproblemer
- diaré, oppkast
- brennende følelse under vannlating, hyppig vannlating
- varm, rød eller smertefull hud eller sår på kroppen.

➔ **Kontakt øyeblikkelig lege eller sykepleier.**

Depresjon og selvmord

Det har vært rapportert om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk under behandling med Benlysta. Depresjon kan ramme opptil 1 av 10 personer, mens selvmordstanker og selvmordsforsøk kan ramme opptil 1 av 100 personer. Hvis du føler deg deprimert, har tanker om selvskading eller andre plagsomme tanker, eller hvis du er deprimert og føler deg verre eller utvikler nye symptomer:

➔ **Kontakt lege, eller oppsøk et sykehus umiddelbart.**

Økt risiko for hjerneinfeksjon

Legemidler som nedsetter immunforsvaret ditt, som Benlysta, kan gi deg en høyere risiko for å få en sjelden, men alvorlig og livstruende hjerneinfeksjon kalt *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

Symptomer på PML inkluderer:

- hukommelsestap
 - svekket tankekapasitet
 - problemer med å snakke eller gå
 - synstap
- ➔ **Kontakt din lege umiddelbart** hvis du har noen av disse symptomene, eller lignende problemer som har vart i flere dager.

Hvis du allerede har hatt disse symptomene før du begynte på Benlysta:

➔ **Kontakt din lege umiddelbart** hvis du merker noen endringer i disse symptomene.

Andre mulige bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **mer enn 1 av 10** personer:

- bakterielle infeksjoner (se 'Infeksjoner' over).

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **inntil 1 av 10** personer:

- høy temperatur eller feber
- reaksjoner på injeksjonsstedet, for eksempel: utslett, rødhet, kløe eller hevelse i huden hvor Benlysta ble injisert
- kløende, vablete utslett (elveblest), hudutslett
- lavt antall hvite blodceller (kan ses i blodprøver)
- infeksjon i nese, hals eller mage
- smerter i hender eller føtter
- migrene
- kvalme, diaré.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Benlysta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

En enkel Benlysta ferdigfylt penn kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i maksimalt 12 timer – så lenge den er beskyttet mot lys. Når den er tatt ut av kjøleskapet, må pennen **brukes innen 12 timer eller kastes**.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Benlysta

Virkestoffet er belimumab.

Hver ferdigfylte penn på 1 ml inneholder 200 mg belimumab.

Andre innholdsstoffer er argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæske. Se avsnitt 2 for mer informasjon om polysorbat 80 og natriuminnhold.

Hvordan Benlysta ser ut og innholdet i pakningen

Benlysta leveres som en 1 ml fargeløs til svakt gul oppløsning i en ferdigfylt penn til engangsbruk.

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 4 ferdigfylte penner og flerpakninger som består av 12 ferdigfylte penner (3 pakninger med 4 ferdigfylte penner).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Trinnvise instruksjoner for bruk av den ferdigfylte pennen

Én gang ukentlig: hos voksne, og hos barn 5 til under 18 år og som veier 50 kg eller mer.

Én gang hver 10. dag: hos barn 5 til under 18 år og som veier 30 kg til mindre enn 50 kg.

Én gang annenhver uke: hos barn 5 til under 18 år og som veier 15 kg til mindre enn 30 kg.

Les disse avsnittene først

Følg disse instruksjonene for riktig bruk av den ferdigfylte pennen. Funksjonen til den ferdigfylte pennen kan påvirkes hvis man ikke følger disse instruksjonene. Du kommer også til å trenge å få opplæring i bruk av den ferdigfylte pennen.

Belysta skal **kun** brukes **under huden** (*subkutan*).

For å forbedre sporbarheten av dette legemidlet bør du og helsepersonellet registrere lotnummeret for Benlysta. Det anbefales å notere denne informasjonen i tilfelle du blir spurt om den senere.

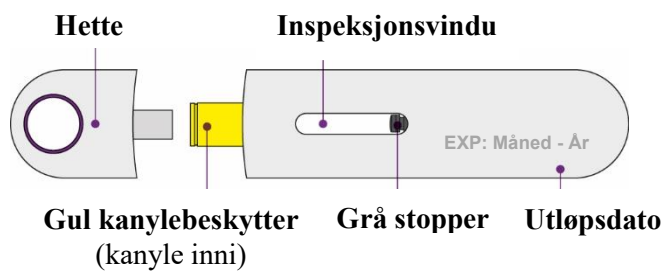
Oppbevaring

- Oppbevares i kjøleskap frem til 30 minutter før bruk.
- Oppbevares i esken for å beskytte mot lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Holdes unna varme og sollys.
- **Skal ikke** fryses. Hvis pennen har vært frossen, **må du ikke** bruke pennen selv om den har tint.
- **Skal ikke** brukes og **ikke** settes tilbake i kjøleskapet dersom den har vært i romtemperatur i mer enn 12 timer.

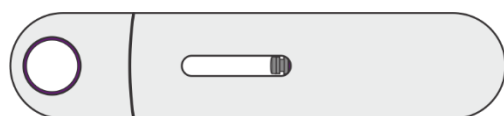
Advarsler

- Den ferdigfylte pennen må kun brukes én gang, så kastes.
- Benlysta ferdigfylt penn **skal ikke** deles med en annen person.
- **Skal ikke** ristes.
- **Skal ikke** brukes dersom den faller mot en hard overflate.
- Hetten **skal ikke** fjernes før rett før injeksjonen.

Delene av Benlysta ferdigfylt penn



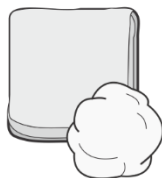
Utstyr du trenger til injeksjonen



Benlysta ferdigfylt penn



Alkoholserviett
(ikke inkludert)



Gasbind eller bomullsdott
(ikke inkludert)

1. Samle og sjekk utstyr

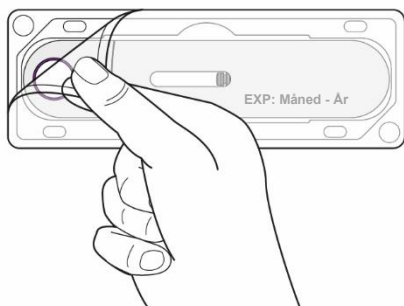
Samle alt du trenger

- Ta ut en forseglet folieboks som inneholder en ferdigfylt penn fra kjøleskapet.
- Sett eventuelle gjenværende ferdigfylte penner tilbake i kjøleskapet.
- Finn en komfortabel, godt belyst og ren overflate og plasser det du trenger innen rekkevidde:
 - Benlysta ferdigfylt penn
 - alkoholservietter (ikke inkludert i pakningen)
 - gasbind eller bomullsdott (ikke inkludert i pakningen)
 - beholder med et tett lokk for å kaste pennen (ikke inkludert i pakningen).
- **Ikke** utfør injeksjonen hvis du ikke har alt du trenger som er listet opp her.

Ta ut den ferdigfylte pennen

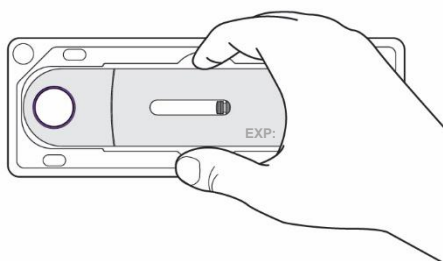
- Trekk filmen tilbake fra hjørnet av brettet (*Figur 1*).

Figur 1



- Hold på midten av den ferdigfylte pennen (nær inspeksjonsvinduet), og ta den ferdigfylte pennen forsiktig ut av brettet (*Figur 2*).

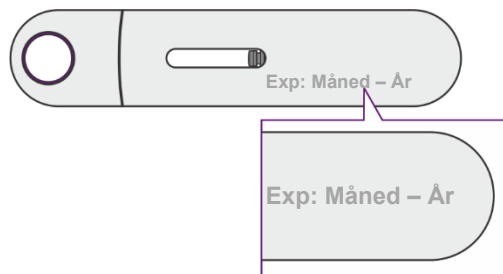
Figur 2



Sjekk utløpsdatoen

- Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte pennen (*Figur 3*).

Figur 3



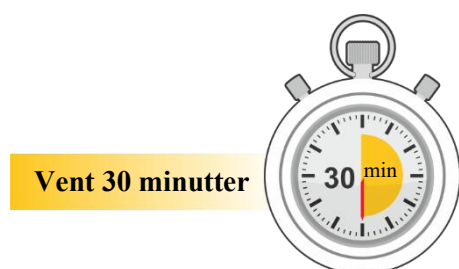
- Skal ikke brukes dersom utløpsdatoen har passert.

2. Klargjør og inspiser den ferdigfylte pennen

La den nå romtemperatur

- La pennen ligge i romtemperatur i 30 minutter (*Figur 4*). Å injisere kald Benlysta kan ta lenger tid og kan være ukomfortabelt.

Figur 4

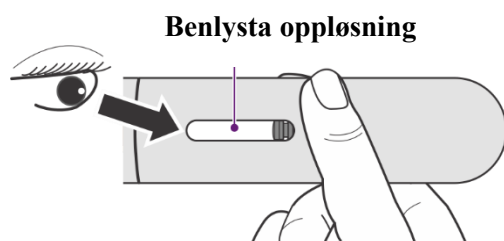


- Pennen **skal ikke** varmes på noen måte. Den skal for eksempel ikke varmes i mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.
- Hetten **skal ikke** fjernes under dette trinnet.

Inspiser Benlysta-oppløsningen

- Se inn i inspeksjonsvinduet for å sjekke at Benlysta oppløsningen er fargeløs til svakt gul i farge (*Figur 5*).
 - Det er normalt å se en eller flere luftbobler i oppløsningen.

Figur 5



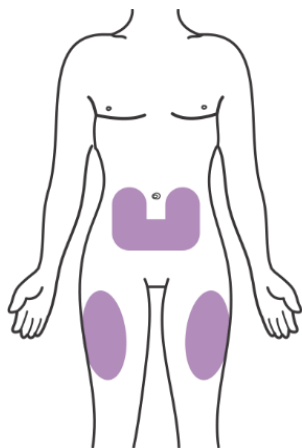
- **Skal ikke** brukes dersom oppløsningen ser uklar ut, er misfarget eller har partikler.

3. Velg og vask injeksjonsstedet

Velg injeksjonssted

- Velg et injeksjonssted (mage eller lår) som vist i *Figur 6*.

Figur 6



- Hvis du trenger 2 injeksjoner for å fullføre dosen din, la det være minst 5 cm (2 tommer) mellom hver injeksjon dersom du bruker samme injeksjonssted.
- **Skal ikke** injiseres på nøyaktig samme sted hver gang. Dette for å unngå at huden blir hard.
- **Skal ikke** injiseres i områder der huden er øm, rød, sår eller hard.
- **Skal ikke** injiseres innen 5 cm av navlen.

Rengjør injeksjonsstedet

- Vask hendene dine.
- Rengjør injeksjonsstedet ved å tørke det med en alkoholserviett (*Figur 7*). La huden lufttørke.

Figur 7



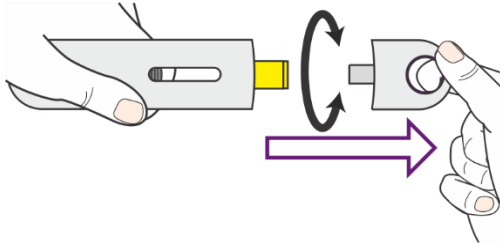
- **Ikke ta på** dette området igjen før etter injeksjonen er gitt.

4. Forbered for injeksjonen

Fjern hetten

- **Ikke fjern** hetten inntil umiddelbart før injeksjonen.
- Fjern hetten ved å dra eller vri den av. Hetten kan bli vridd både med klokken og mot klokken (*Figur 8*).

Figur 8

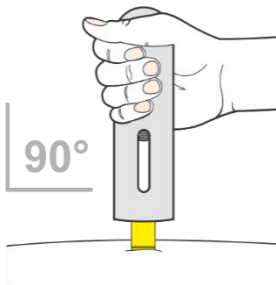


- Hetten **skal ikke** settes tilbake på pennen.

Plassér pennen

- Hold pennen komfortabelt slik at du kan se inspeksjonsvinduet. Dette er viktig så du kan bekrefte at du har fullført dosen (*Figur 9*).

Figur 9



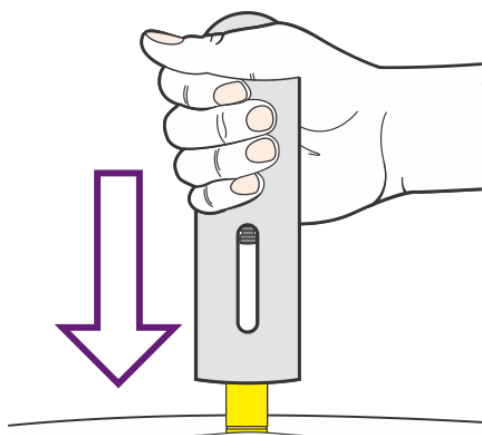
- ➔ Hvis det trengs, stram injeksjonsstedet ved å dra og strekke huden.
- ➔ Hold pennen rett over injeksjonsstedet (i en 90° vinkel). Pass på at den gule kanylebeskyttelsen står flatt mot huden.

5. Injiser Benlysta og inspiser

Start injeksjonen

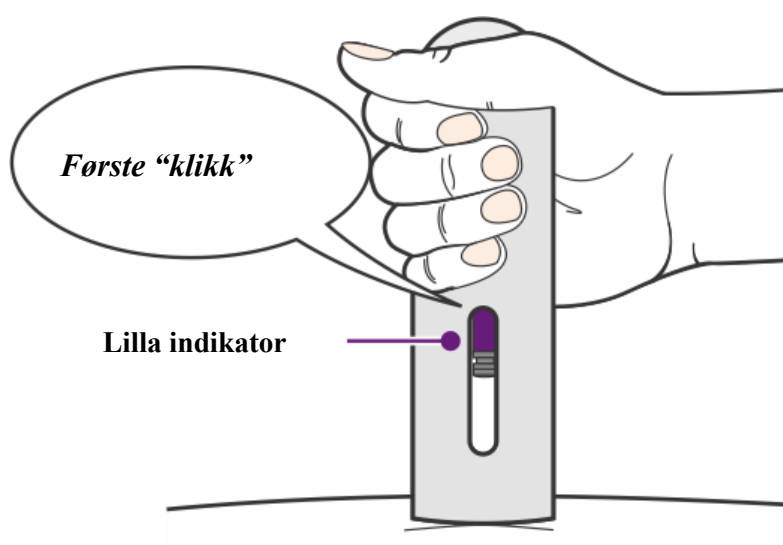
- Trykk pennen bestemt helt ned på injeksjonsstedet og hold den på plass (*Figur 10*).
 - Dette vil føre kanylen inn og starte injeksjonen.

Figur 10



- Det kan hende at du hører et «første klikk» ved starten av injiseringen. Du kan se den lilla indikatoren begynne å bevege seg gjennom inspeksjonsvinduet (*Figur 11*).

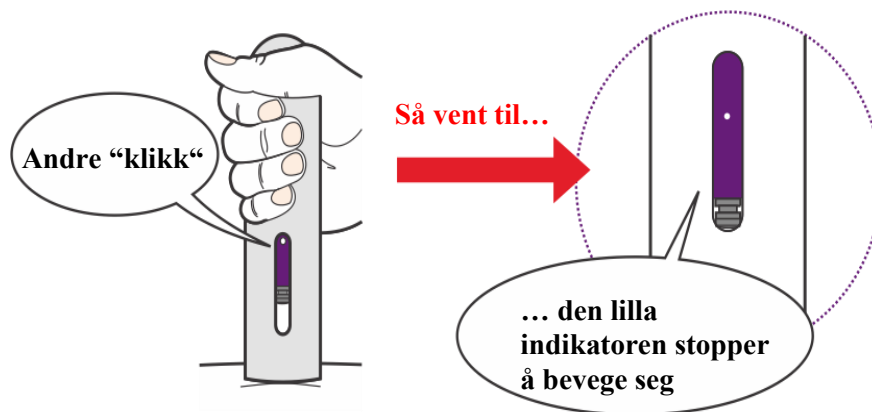
Figur 11



Fullfør injeksjonen

- Fortsett å holde pennen nede til den lilla indikatoren har stoppet opp.
- Det kan hende at du hører et andre «klikk» noen sekunder før den lilla indikatoren stopper opp (*Figur 12*).

Figur 12



- Injeksjonen kan ta opptil 15 sekunder å fullføre.
- Når injeksjonen er fullført, løft pennen fra injeksjonsstedet.

Inspiser injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod på injeksjonsstedet.

- Om nødvendig, trykk en bomullsdott eller gasbind på injeksjonsstedet.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.

6. Kast brukt penn

Kast den brukte pennen

- Ikke sett hetten tilbake på pennen.
- Kast den brukte pennen og hetten i en beholder med et tett lokk.
- Spør lege eller farmasøyt om hvordan du skal kaste den brukte pennen eller beholderen med brukte penner.
- **Ikke resirkuler** eller kast den brukte pennen, eller beholderen med brukte penner i husholdningsavfall.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Benlysta 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte belimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Benlysta
3. Hvordan du bruker Benlysta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Benlysta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Trinnvise instruksjoner for bruk av den ferdigfylte sprøyten

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot

Benlysta som subkutan injeksjon er et legemiddel som brukes til å behandle lupus (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne (over 18 år) hvor sykdomsaktiviteten fortsatt er høy til tross for standardbehandling. Benlysta brukes også i kombinasjon med andre legemidler til behandling av voksne (over 18 år) med aktiv lupusnefritt (lupusrelatert nyrebetennelse).

Lupus er en sykdom hvor immunsystemet (systemet som bekjemper infeksjoner) angriper dine egne celler og vev, og forårsaker betennelse og organskade. Det kan påvirke nesten alle organer i kroppen, og antas å involvere en type hvite blodceller som kalles *B-celler*.

Benlysta inneholder **belimumab** (et monoklonalt antistoff). Det reduserer antall B-celler i blodet ditt ved å blokkere virkningen av BLyS. BLyS er et protein som hjelper B-cellene å leve lengre, og som finnes i høye nivåer hos personer med lupus.

Du vil bli gitt Benlysta i tillegg til din vanlige behandling mot lupus.

2. Hva du må vite før du bruker Benlysta

Bruk ikke Benlysta

- dersom du er **allergisk** overfor belimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
➔ **Snakk med lege** dersom dette gjelder deg

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Benlysta:

- dersom du har en pågående eller langvarig **infeksjon** eller dersom du ofte får infeksjoner. Legen vil avgjøre om du kan bli behandlet med Benlysta.
- dersom du planlegger å bli **vaksinert** eller nylig har blitt vaksinert (i løpet av de siste 30 dager). Enkelte typer av vaksiner skal ikke gis rett før eller i løpet av behandlingen med Benlysta.
- dersom din lupus påvirker **nervesystemet** ditt
- dersom du er **hiv-positiv** eller har lave nivåer av **immunoglobuliner**
- dersom du har eller har hatt **hepatitt B eller C**
- dersom du har hatt en **organtransplantasjon**, eller en **benmargtransplantasjon** eller **stamcelletransplantasjon**
- dersom du har hatt **kreft**
- dersom du noen gang har utviklet et **alvorlig hudutslett** eller **hud som flasser av, blemmer** og/eller **sår i munnen** etter å ha brukt Benlysta

➔ **Snakk med lege** dersom noe av dette gjelder deg.

Depresjon og selvmord

Det har vært rapportert om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk, inkludert selvmord, under behandling med Benlysta. Si fra til legen hvis du har hatt disse lidelsene før. Hvis du på noe tidspunkt opplever nye eller forverrede symptomer:

➔ **Kontakt lege, eller oppsøk et sykehus umiddelbart.**

Hvis du føler deg deprimert eller har tanker om selvskading eller selvmord, kan det være nyttig å betro seg til en slektning eller nær venn og be ham/henne lese dette pakningsvedlegget. Du kan spørre om han/hun er bekymret for endringer i humøret ditt eller atferden din.

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling.

➔ **Slutt å ta Benlysta og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av symptomene beskrevet i avsnitt 4.**

Vær på vakt for viktige symptomer

Personer som tar legemidler som påvirker deres immunsystem kan ha større risiko for infeksjoner, inkludert en sjelden men alvorlig hjerneinfeksjon, kalt *progressiv multifokal encefalopati* (PML).

➔ **Les informasjonen 'Økt risiko for hjerneinfeksjon' i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

For å forbedre sporbarheten av dette legemidlet bør du og helsepersonellet registrere lotnummeret for Benlysta. Det anbefales å notere denne informasjonen i tilfelle du blir spurt om den senere.

Barn og ungdom

Benlysta ferdigfylt sprøyte som subkutan injeksjon er ikke beregnet til bruk hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Benlysta

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege dersom du behandles med legemidler som påvirker immunsystemet, inkludert ethvert legemiddel som påvirker B-celler (brukt til å behandle kreft eller betennelsessykdommer).

En kombinasjon av slike legemidler og Benlysta kan gjøre immunsystemet ditt mindre effektivt. Dette kan øke risikoen for en alvorlig infeksjon.

Graviditet og amming

Prevensjonsmiddel hos kvinner som kan bli gravide

- **Bruk et sikkert prevensjonsmiddel** mens du behandles med Benlysta og i minst 4 måneder etter siste dose.

Graviditet

Benlysta anbefales normalt ikke dersom du er gravid.

- **Snakk med lege dersom du er gravid**, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil bestemme om du kan få Benlysta.
- Snakk med lege **dersom du blir gravid** under behandling med Benlysta.

Amming

- **Snakk med lege dersom du ammer.** Det er sannsynlig at Benlysta kan gå over i morsmelk. Legen vil diskutere med deg om du må avslutte behandlingen med Benlysta mens du ammer, eller om du må stoppe amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Benlysta kan ha bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Benlysta inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege dersom du har noen kjente allergier.

Benlysta inneholder natrium

Benlysta inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Benlysta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Benlysta må injiseres under huden på den samme dagen hver uke.

Hvor mye skal du bruke

Voksne (18 år eller eldre)

Systemisk lupus erythematosus

Anbefalt dose er 200 mg (totalt innhold av en sprøyte) én gang i uken.

Lupusnefritt

Den anbefalte dosen kan variere. Legen vil forskrive den riktige dosen for deg. Dette vil være:

- en dose á 200 mg (totalt innhold av en sprøyte) én gang i uken.
- eller**
- en dose á 400 mg (totalt innhold av to sprøyter på samme dag) én gang i uken i 4 uker. Deretter er anbefalt dose 200 mg (totalt innhold av en sprøyte) én gang i uken.

Hvis du ønsker å endre doseringsdag

Ta en dose på den nye dagen (selv om det er mindre enn en uke siden din forrige dose). Fortsett med den nye ukentlige planen fra denne dagen.

Hvordan injisere Benlysta

En sykepleier eller lege vil vise deg eller din omsorgsperson hvordan Benlysta skal injiseres. Din første injeksjon med Benlysta ferdigfylt sprøyte skal veiledes av din lege eller sykepleier. Etter du har fått trening i å bruke sprøyten, kan din lege eller sykepleier bestemme at du kan injisere deg selv, eller at din omsorgsperson kan gi den til deg. Legen eller sykepleier skal også forklare hvilke tegn og symptomer du må være på vakt for når du bruker Benlysta, fordi alvorlige allergiske reaksjoner kan oppstå (se '*Allergiske reaksjoner*' i avsnitt 4).

Du skal injisere Benlysta under huden i mageområdet eller øvre bein (lår).

Benlysta til injeksjon under huden (subkutan) må ikke injiseres inn i en blodåre (intravenøst).

Instruksjoner for å bruke den ferdigfylte sprøyten er gitt bakerst i dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Benlysta

Hvis dette skjer, ta øyeblikkelig kontakt med lege eller sykepleier, som vil overvåke deg for tegn eller symptomer på bivirkninger, og behandle disse symptomene om dette er nødvendig. Hvis mulig, vis dem esken, eller dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Benlysta

Injiser den glemte dosen så fort du husker. Fortsett med din normale ukentlige plan eller start en ny ukentlig plan fra dagen du injiserte den glemte dosen.

Hvis du ikke legger merke til at du har glemt en dose før det allerede er tid for neste dose, så skal du kun injisere den neste dosen som planlagt.

Avslutte behandlingen med Benlysta

Legen vil bestemme om du trenger å avslutte behandlingen med Benlysta.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Benlysta og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av de følgende symptomene på en alvorlig hudreaksjon:

- rødaktige flekker på over kroppen som ser ut som målskiver eller sirkler, ofte med blemmer i midten, hud som flasser av, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkningene har blitt rapportert med ukjent hyppighet (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Allergiske reaksjoner – oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

Benlysta kan forårsake en injeksjonsreaksjon eller en allergisk (overfølsomhets-) reaksjon.

Disse er vanlige bivirkninger (kan forekomme hos 1 av 10 personer). De kan av og til være alvorlige (mindre vanlig, kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer), og noen ganger livstruende. Disse alvorlige reaksjonene oppstår mest sannsynlig i løpet av dagen for den første eller andre behandlingen med Benlysta. Men kan bli forsinket, og oppstå flere dager etterpå.

Kontakt umiddelbart lege eller sykepleier, eller dra til akuttmottaket på nærmeste sykehus

dersom du får noen av følgende symptomer på en allergisk eller injeksjonsrelatert reaksjon:

- hevelse av ansikt, lepper, munn eller tunge
- hvesing, pusteproblemer eller kortpustethet
- utslett
- kløende, vablete utslett eller elveblest

Mindre alvorlige forsinkede reaksjoner på Benlysta oppstår sjeldent, oftest 5 til 10 dager etter en injeksjon. Disse omfatter symptomer som utslett, kvalme, trøtthet, muskelplager, hodepine eller hevelse i ansiktet.

Dersom du opplever noen av disse symptomene og spesielt to eller flere i kombinasjon:

➔ **Snakk med lege eller sykepleier.**

Infeksjoner

Benlysta kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner, inkludert urinveisinfeksjon og luftveisinfeksjon.. Disse er veldig vanlige og kan ramme mer enn 1 av 10 personer. Noen infeksjoner kan være alvorlig og i sjeldne tilfeller føre til dødsfall.

Hvis du får noen av følgende symptomer på en infeksjon:

- feber og/eller frrysninger
- hoste, pusteproblemer
- diaré, oppkast
- brennende følelse under vannlating, hyppig vannlating
- varm, rød eller smertefull hud eller sår på kroppen.

➔ **Kontakt øyeblikkelig lege eller sykepleier.**

Depresjon og selvmord

Det har vært rapportert om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk under behandling med Benlysta. Depresjon kan ramme opptil 1 av 10 personer, mens selvmordstanker og selvmordsforsøk kan ramme opptil 1 av 100 personer. Hvis du føler deg deprimeret, har tanker om selvskading eller andre plagsomme tanker, eller hvis du er deprimeret og føler deg verre eller utvikler nye symptomer:

➔ **Kontakt lege, eller oppsøk et sykehus umiddelbart.**

Økt risiko for hjerneinfeksjon

Legemidler som nedsetter immunforsvaret ditt, som Benlysta, kan gi deg en høyere risiko for å få en sjelden, men alvorlig og livstruende hjerneinfeksjon kalt *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

Symptomer på PML inkluderer:

- hukommelsestap
- svekket tankekapasitet
- problemer med å snakke eller gå
- synstap

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du har noen av disse symptomene, eller lignende problemer som har vart i flere dager.

Hvis du allerede har hatt disse symptomene før du begynte på Benlysta:

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du merker noen endringer i disse symptomene.

Andre mulige bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **mer enn 1 av 10** personer:

- bakterielle infeksjoner (se 'Infeksjoner' over).

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **inntil 1 av 10** personer:

- høy temperatur eller feber
- reaksjoner på injeksjonsstedet, for eksempel: utslett, rødhet, kløe eller hevelse i huden hvor Benlysta ble injisert
- kløende, vablete utslett (elveblest), hudutslett
- lavt antall hvite blodceller (kan ses i blodprøver)

- infeksjon i nese, hals eller mage
- smerter i hender eller føtter
- migrene
- kvalme, diaré.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Benlysta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

En enkel Benlysta ferdigfylt sprøyte kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i maksimalt 12 timer – så lenge den er beskyttet mot lys. Når den er tatt ut av kjøleskapet, må sprøyten **brukes innen 12 timer eller kastes**.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Benlysta

Virkestoffet er belimumab.

Hver ferdigfylte sprøyte på 1 ml inneholder 200 mg belimumab.

Andre innholdsstoffer er argininhydroklorid, histidin, histidinmonohydroklorid, polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, vann til injeksjonsvæske. Se avsnitt 2 for mer informasjon om polysorbat 80 og natriuminhold.

Hvordan Benlysta ser ut og innholdet i pakningen

Benlysta leveres som en 1 ml fargeløs til svakt gul oppløsning i en ferdigfylt sprøyte med en beskyttelseshette til engangsbruk.

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 4 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Trinnvise instruksjoner for bruk av den ferdigfylte sprøyten

Én gang i uken: kun for voksne

Les disse avsnittene først

Følg disse instruksjonene for riktig bruk av den ferdigfylte sprøyten. Funksjonen til den ferdigfylte sprøyten kan påvirkes hvis man ikke følger disse instruksjonene. Du kommer også til å trenge å få opplæring i bruk av den ferdigfylte sprøyten.

Belysta skal **kun** brukes **under huden** (*subkutan*).

For å forbedre sporbarheten av dette legemidlet bør du og helsepersonellet registrere lotnummeret for Benlysta. Det anbefales å notere denne informasjonen i tilfelle du blir spurt om den senere.

Lagring

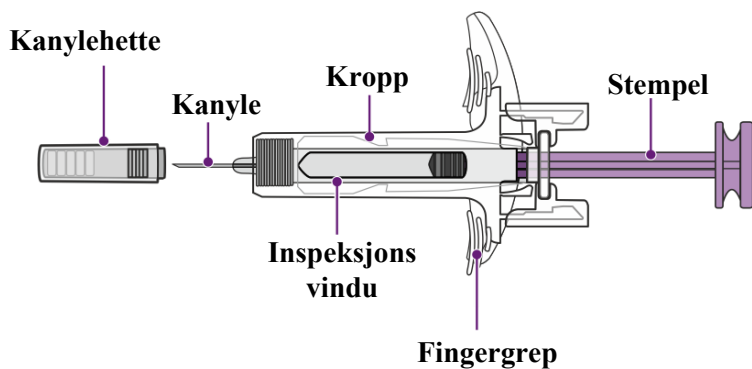
- Oppbevares i kjøleskap frem til 30 minutter før bruk.
- Oppbevares i esken for å beskytte mot lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Holdes unna varme og sollys.
- **Skal ikke** fryses. Hvis den ferdigfylte sprøyten har vært frossen, **må du ikke** bruke den ferdigfylte sprøyten selv om den har tint.
- **Skal ikke** brukes og **ikke** settes tilbake i kjøleskapet dersom den har vært i romtemperatur i mer enn 12 timer.

Advarsler

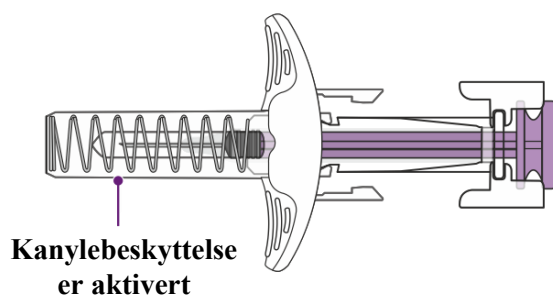
- Den ferdigfylte sprøyten må kun brukes én gang, så kastes.
- Benlysta ferdigfylt sprøyte skal ikke deles med en annen person.
- Skal ikke ristes.
- Skal ikke brukes dersom den faller mot en hard overflate.
- Beskyttelseshetten skal ikke fjernes før rett før injeksjonen.

Delene av Benlysta ferdigfylt sprøyte

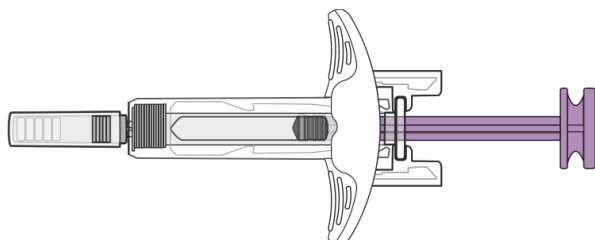
Før bruk



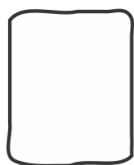
Etter bruk – Kanyle er dekket av kanylebeskyttelsen



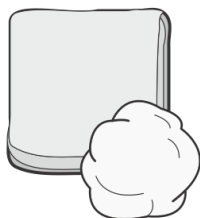
Hva du trenger til injeksjonen



Benlysta ferdigfylt sprøyte



Alkoholserviett
(Ikke inkludert)



**Gasbind eller
Bomullsdott**
(ikke inkludert)

1. Samle og sjekk utstyr

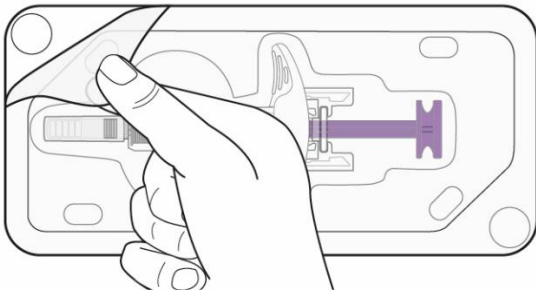
Samle alt du trenger

- Ta ut en forseglet folieboks som inneholder en ferdigfylt sprøyte fra kjøleskapet.
- Sett eventuelle gjenværende ferdigfylte sprøyter tilbake i kjøleskapet.
- Finn en komfortabel, godt belyst og ren overflate og plasser det du trenger innen rekkevidde:
 - Benlysta ferdigfylt sprøyte
 - alkoholservietter (*ikke inkludert i pakningen*)
 - gasbind eller bomullsdott (*ikke inkludert i pakningen*)
 - beholder med et tett lokk for å kaste sprøyten (*ikke inkludert i pakningen*).
- **Ikke** utfør injeksjonen hvis du ikke har alt du trenger som er listet opp her.

Ta ut sprøyten

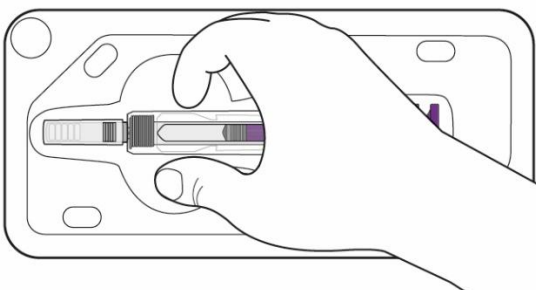
- Trekk filmen tilbake fra hjørnet av brettet (*Figur 1*).

Figur 1



- Hold på midten av den ferdigfylte sprøyten (nær inspeksjonsvinduet), og ta den ferdigfylte sprøyten forsiktig ut av brettet (*Figur 2*).

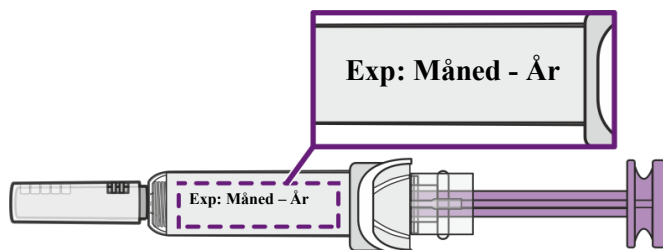
Figur 2



Sjekk utløpsdatoen

- Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten (*Figur 3*).

Figur 3



- Skal ikke brukes dersom utløpsdatoen har passert.

2. Klargjør og inspiser den ferdigfylte sprøyten

La den nå romtemperatur

- La sprøyten ligge i romtemperatur i 30 minutter (*Figur 4*). Å injisere kald Benlysta kan ta lenger tid og kan være ukomfortabelt.

Figur 4

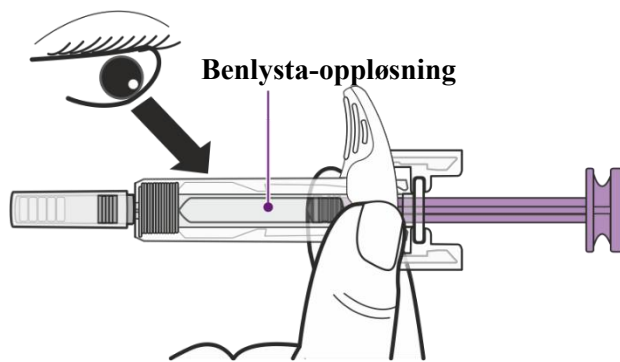


- Sprøyten **skal ikke** varmes på noen måte. Skal for eksempel ikke varmes opp i mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.
- Kanyleheten **skal ikke** fjernes under dette trinnet.

Inspiser Benlysta-oppløsningen

- Se inn i inspeksjonsvinduet for å sjekke at Benlysta-oppløsningen er fargeløs til svakt gul i farge (*Figur 5*).
- Det er normalt å se én eller flere luftbobler i oppløsningen.

Figur 5



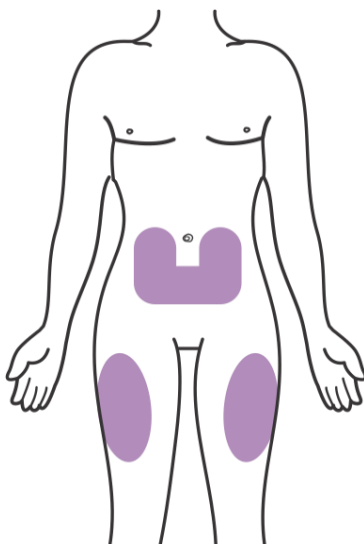
- **Skal ikke** brukes dersom oppløsningen ser uklar ut, er misfarget eller har partikler.

3. Velg og vask injeksjonssted

Velg injeksjonssted

- Velg et injeksjonssted (mage eller lår) som vist i *Figur 6*.

Figur 6

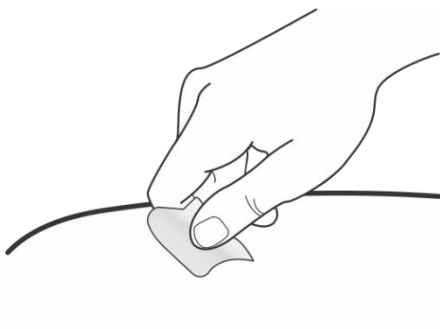


- Hvis du trenger 2 injeksjoner for å fullføre dosen din, la det være minst 5 cm (2 tommer) mellom hver injeksjon dersom du bruker samme injeksjonssted.
- **Skal ikke** injiseres på nøyaktig samme sted hver gang. Dette for å unngå at huden blir hard.
- **Skal ikke** injiseres i områder der huden er øm, har blåflekker, sår eller hard.
- **Skal ikke** injiseres innen 5 cm av navlen.

Rengjør injeksjonsstedet

- Vask hendene dine.
- Rengjør injeksjonsstedet ved å tørke det med en alkoholserviett (*Figur 7*). La huden lufttørke.

Figur 7



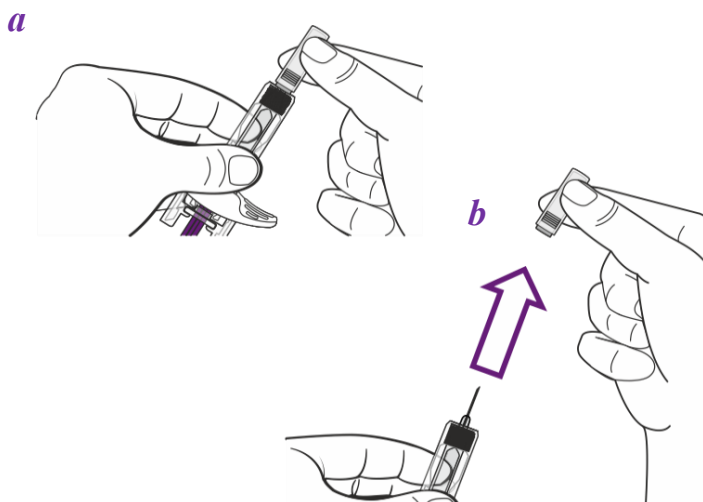
- **Ikke ta** på dette området igjen før etter injeksjonen er gitt.

4. Klargjør for injeksjonen

Fjern kanylehetten

- **Ikke fjern** kanylehetten inntil umiddelbart før injeksjonen.
- Hold i den ferdigfylte sprøytens hoveddel, og med kanylen bort fra deg (*Figur 8a*).
- Fjern kanylehetten ved å dra den rett av (*Figur 8b*).

Figur 8



- Det kan være en væskedråpe på enden av kanylen. Dette er normalt.
- Kanylen **skal ikke røre** andre overflater.

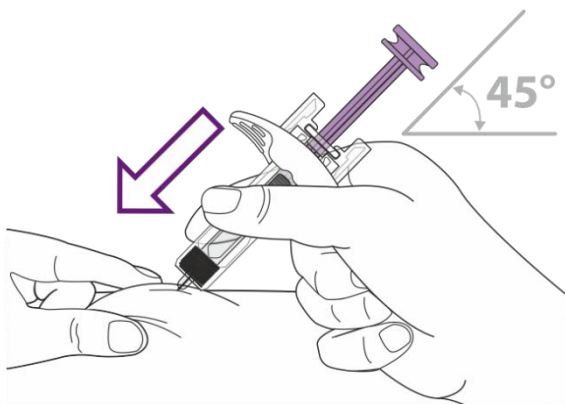
- **Ikke press** ut luftbobler fra sprøyten.
- **Ikke sett** kanylehetten tilbake på sprøyten.

5. Injiser Benlysta og inspiser

Før inn kanylen

- Hold sprøyten i en hånd.
- Bruk den frie hånden til å forsiktig klype huden rundt injeksjonsstedet (*Figur 9*).
- Før inn hele kanylen i det sammenklemte området i huden med en liten vinkel (45 °), ved å bruke en pilkast-aktig bevegelse.

Figur 9

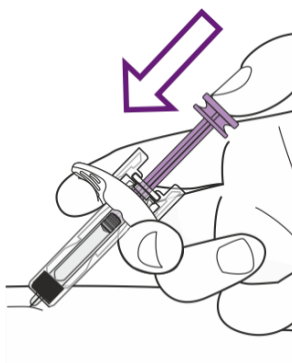


- Etter kanylen er innført, slipp den sammenklemte huden.

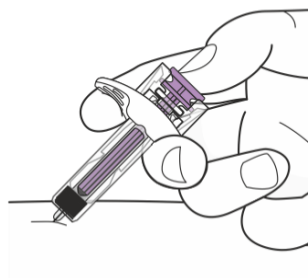
Fullfør injeksjonen

- Trykk stempelet hele veien ned til hele oppløsningen er injisert (*Figur 10*).

Figur 10

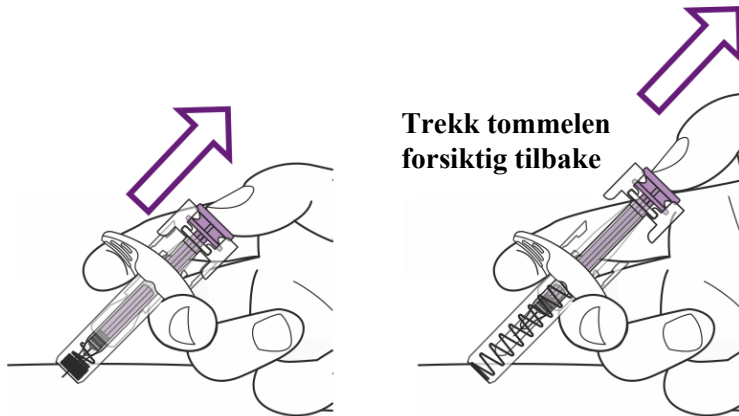


Trykk stempelet hele veien ned



- Mens du holder sprøyten, trekk tommelen forsiktig tilbake, slik at stempelet går opp (*Figur 11*).
- Kanylen vil automatisk gå opp tilbake i kanylebeskyttelsen.

Figur 11



Inspiser injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod på injeksjonsstedet.

- Om nødvendig, trykk en bomullsdott eller gasbind på injeksjonsstedet.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.

6. Kast brukt sprøyte

Kast den brukte sprøyten

- Kast den brukte sprøyten og kanylehetten i en beholder med et tett lokk.
- Snakk med lege eller farmasøyt om hvordan du skal kaste en brukt sprøyte eller en beholder med brukte sprøyter.
- **Ikke** resirkuler eller kast den brukte sprøyten, eller beholderen med brukte sprøyter i husholdningsavfall.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
belimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Benlysta
3. Hvordan du bruker Benlysta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Benlysta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Benlysta er og hva det brukes mot

Benlysta som infusjon er et legemiddel som brukes til å behandle lupus (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne og barn (5 år eller eldre) hvor sykdomsaktiviteten fortsatt er høy til tross for standardbehandling. Benlysta brukes også i kombinasjon med andre legemidler til behandling av voksne (over 18 år) med aktiv lupusnefritt (lupusrelatert nyrebetennelse).

Lupus er en sykdom hvor immunsystemet (systemet som bekjemper infeksjoner) angriper dine egne celler og vev, og forårsaker betennelse og organskade. Det kan påvirke nesten alle organer i kroppen, og antas å involvere en type hvite blodceller som kalles *B-celler*.

Benlysta inneholder **belimumab** (et monoklonalt antistoff). Det reduserer antall B-celler i blodet ditt ved å blokkere virkningen av BLyS. BLyS er et protein som hjelper B-cellene å leve lengre, og som finnes i høye nivåer hos mennesker med lupus.

Du vil bli gitt Benlysta i tillegg til din vanlige behandling mot lupus.

2. Hva du må vite før du bruker Benlysta

Du skal ikke få Benlysta

- dersom du er **allergisk** (overfølsom) overfor belimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

➔ **Snakk med lege** dersom dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Benlysta

- dersom du har en pågående eller langvarig **infeksjon** eller dersom du ofte får infeksjoner (se avsnitt 4). Legen vil avgjøre om du kan bli gitt Benlysta
- dersom du planlegger å bli **vaksinert** eller har blitt vaksinert i løpet av de siste 30 dager. Enkelte vaksiner skal ikke gis rett før eller i løpet av behandlingen med Benlysta
- dersom din lupus påvirker **nervesystemet** ditt
- dersom du er **hiv-positiv** eller har lave nivåer av **immunoglobuliner**
- dersom du har eller har hatt **hepatitt B eller C**
- dersom du har hatt en **organtransplantasjon** eller en **benmargtransplantasjon** eller **stamcelletransplantasjon**
- dersom du har hatt **kreft**
- dersom du noen gang har utviklet et **alvorlig hudutslett** eller **hud som flasser av, blemmer** og/eller **sår i munnen** etter å ha brukt Benlysta

➔ **Snakk med lege dersom noe av dette gjelder deg.**

Depresjon og selvmord

Det har vært rapportert om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk, inkludert selvmord, under behandling med Benlysta. Si fra til legen hvis du har hatt disse lidelsene før. Hvis du på noe tidspunkt opplever nye eller forverrede symptomer:

➔ **Kontakt lege, eller oppsøk et sykehus umiddelbart.**

Hvis du føler deg deprimert eller har tanker om selvskading eller selvmord, kan det være nyttig å betro seg til en slektning eller nær venn og be ham/henne lese dette pakningsvedlegget. Du kan spørre om han/hun er bekymret for endringer i humøret ditt eller atferden din.

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse har blitt rapportert i forbindelse med Benlystabehandling.

➔ **Slutt å ta Benlysta og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av symptomene beskrevet i avsnitt 4.**

Vær på vakt for viktige symptomer

Personer som tar legemidler som påvirker immunforsvaret deres, kan ha en høyere risiko for infeksjoner, inkludert en sjelden, men alvorlig hjerneinfeksjon, kalt *progressiv multifokal encefalopati* (PML).

➔ **Les informasjonen om 'Økt risiko for hjerneinfeksjon' i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

For å forbedre sporbarheten av dette legemidlet bør helsepersonellet registrere lotnummeret for Benlysta i din journal. Du anbefales også å notere denne informasjonen i tilfelle du blir spurt om den senere.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke beregnet for bruk hos:

- barn under 5 år som har SLE
- barn og ungdom (under 18 år) med aktiv lupusnefritt.

Andre legemidler og Benlysta

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege spesielt dersom du behandles med legemidler som påvirker immunsystemet, inkludert ethvert legemiddel som påvirker B-celler (brukt til å behandle kreft eller betennelsessykdommer).

En kombinasjon av slike legemidler og Benlysta kan gjøre immunsystemet ditt mindre effektivt. Dette kan øke risikoen for en alvorlig infeksjon.

Graviditet og amming

Prevensjonsmiddel hos kvinner som kan bli gravide

- **Bruk et sikkert prevensjonsmiddel** mens du behandles med Benlysta og i minst 4 måneder etter siste dose.

Graviditet

Benlysta anbefales normalt ikke dersom du er gravid.

- **Snakk med lege dersom du er gravid**, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil bestemme om du kan få Benlysta.
- **Snakk med lege dersom du blir gravid** mens du behandles med Benlysta.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer. Det er sannsynlig at Benlysta kan gå over i morsmelk. Legen vil diskutere med deg om du må avslutte behandlingen med Benlysta mens du ammer, eller om du må stoppe amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Benlysta kan ha bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Benlysta inneholder polysorbat 80

Benlysta 120 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: Dette legemidlet inneholder 0,6 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass.

Benlysta 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: Dette legemidlet inneholder 2,0 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass.

Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege dersom du har eller barnet ditt har noen kjente allergier.

Benlysta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt». Før Benlysta gis til deg eller barnet ditt, blandes det imidlertid med en oppløsning som inneholder natrium. Snakk med lege dersom du eller barnet ditt er på en diett med lavt saltinnhold.

3. Hvordan du bruker Benlysta

En sykepleier eller lege vil gi deg Benlysta ved hjelp av en infusjon inn i en vene (intravenøs infusjon) over én time.

Voksne og barn (5 år eller eldre)

Legen vil bestemme hvilken dose du trenger avhengig av kroppsvekten din. Den anbefalte dosen er 10 mg per kilogram (kg) kroppsvekt.

Du får vanligvis Benlysta på første behandlingsdag, og deretter 14 og 28 dager senere. Etter dette gis Benlysta vanligvis én gang hver 4. uke.

Legemidler som gis før en infusjon

Legen kan gi deg legemidler som kan hjelpe å redusere infusjonsreaksjoner, før du får Benlysta. Disse kan inkludere en type legemiddel som kalles et antihistamin og et legemiddel for å forebygge feber. Du vil følges opp nøye, og dersom du får noen reaksjoner vil disse bli behandlet.

Avslutte behandlingen med Benlysta

Legen vil bestemme om du trenger å avslutte behandlingen med Benlysta.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Benlysta og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av de følgende symptomene på en alvorlig hudreaksjon:

- rødaktige flekker på overkroppen som ser ut som målskiver eller sirkler, ofte med blemmer i midten, hud som flasser av, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan starte med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkningene har blitt rapportert med ukjent hyppighet (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Allergiske reaksjoner – oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

Benlysta kan forårsake en infusjonsreaksjon eller en allergisk (*overfølsomhets*-) reaksjon.

Disse er vanlige bivirkninger (kan forekomme hos 1 av 10 personer). De kan av og til være alvorlige (uvanlige, kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer), og kan være livstruende. Disse alvorlige reaksjonene oppstår mest sannsynlig etter den første eller andre behandlingen med Benlysta, men kan bli forsinket, og oppstå flere dager etterpå.

Kontakt umiddelbart lege eller sykepleier, eller dra til akuttmottaket på nærmeste sykehus

dersom du får noen av følgende symptomer på en allergisk eller injeksjonsrelatert reaksjon:

- hevelse av ansikt, lepper, munn eller tunge
- hvesing, pusteproblemer eller kortpustethet
- utslett
- kløende, vablete utslett eller elveblest

Mindre alvorlige forsinkede reaksjoner på Benlysta oppstår sjeldent, oftest 5 til 10 dager etter en infusjon. Disse omfatter symptomer som utslett, kvalme, trøtthet, muskelplager, hodepine, eller hevelse i ansiktet.

Dersom du opplever noen av disse symptomene og spesielt to eller flere i kombinasjon:

➔ **Kontakt lege eller sykepleier.**

Infeksjoner

Benlysta kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner, inkludert infeksjon i urinveier og luftveier, yngre barn kan ha økt risiko. Disse er veldig vanlige og kan ramme mer enn 1 av 10 personer. Noen infeksjoner kan være alvorlige og i sjeldne tilfeller føre til dødsfall.

Hvis du får noen av følgende symptomer på en infeksjon:

- feber og/eller frysninger
- hoste, pusteproblemer
- diaré, oppkast
- brennende følelse under vannlating, hyppig vannlating
- varm, rød eller smertefull hud eller sår på kroppen.

➔ **Kontakt øyeblikkelig lege eller sykepleier.**

Depresjon og selvmord

Det har vært rapportert om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk under behandling med Benlysta. Depresjon kan ramme opptil 1 av 10 personer, mens selvmordstanker og selvmordsforsøk kan ramme opptil 1 av 100 personer. Hvis du føler deg deprimeret, har tanker om selvskading eller andre plagsomme tanker, eller hvis du er deprimeret og føler deg verre eller utvikler nye symptomer:

➔ **Kontakt lege, eller oppsøk et sykehus umiddelbart.**

Økt risiko for hjerneinfeksjon

Legemidler som nedsetter immunforsvaret ditt, som Benlysta, kan sette deg i høyere risiko for å få en sjelden, men alvorlig og livstruende hjerneinfeksjon kalt *progressiv multifokal leukoencefalopati* (PML).

Symptomer på PML inkluderer:

- hukommelsestap
- svekket tankekapasitet
- problemer med å snakke eller gå
- synstap.

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du har noen av disse symptomene, eller lignende problemer som har vart i flere dager.

Hvis du allerede har hatt disse symptomene før du begynte på Benlysta:

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du merker noen endringer i disse symptomene.

Andre mulige bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme mer **enn 1 av 10** personer:

- bakterielle infeksjoner (se 'Infeksjoner' over).

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **inntil 1 av 10** personer:

- høy temperatur eller feber
- kløende, vablete utslett (elveblest), hudutslett
- lavt antall hvite blodceller (kan ses i blodprøver)
- infeksjon i nese, hals eller mage
- smerter i hender eller føtter
- migrene
- kvalme, diaré.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Benlysta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Benlysta

- Virkestoffet er belimumab.
Hvert 5 ml hetteglass inneholder 120 mg belimumab.
Hvert 20 ml hetteglass inneholder 400 mg belimumab.
Etter rekonstituering inneholder løsningen 80 mg belimumab per ml.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat (E 330), natriumsitrat (E 331), sukrose og polysorbat 80 (E 433). Se avsnitt 2 for mer informasjon om polysorbat 80 og natriuminnholdet.

Hvordan Benlysta ser ut og innholdet i pakningen

Benlysta leveres som et hvitt til off-white pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass med en silikonbasert gummikork med en aluminiumforsegling.

Det er 1 hetteglass i hver eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel:+ 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 371 80205045

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk og håndtering – rekonstituering, fortynning og administrering

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler bør handelsnavn og batchnummer til det administrerte legemidlet tydelig registreres.

1) Hvordan du rekonstituerer Benlysta

Rekonstituering og fortynning må foretas under aseptiske forhold.

La hetteglasset stå 10 til 15 minutter for å varme hetteglasset til romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Det er anbefalt å bruke en kanyler på 21-25 gauge til å stikke gjennom gummiproppen ved rekonstituering og fortynning.

ADVARSEL: Hetteglassene med 5 ml og 20 ml rekonstitueres med ulikt volum av fortynningsmiddel, se under:

120 mg hetteglass

Hetteglasset med 120 mg Benlysta til engangsbruk skal rekonstitueres med 1,5 ml vann til injeksjonsvæske for å få en total konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

400 mg hetteglass

Hetteglasset med 400 mg Benlysta til engangsbruk skal rekonstitueres med 4,8 ml vann til injeksjonsvæske for å få en total konsentrasjon på 80 mg/ml belimumab.

Mengde Benlysta	Hetteglass-størrelse	Volum av fortynningsmiddel	Total konsentrasjon
120 mg	5 ml	1,5 ml	80 mg/ml
400 mg	20 ml	4,8 ml	80 mg/ml

Strålen med vann til injeksjonsvæske skal rettes ned langs siden av hetteglasset for å minske skumming. Rotér hetteglasset forsiktig i 60 sekunder. La hetteglasset stå i romtemperatur (15 °C til 25 °C) under rekonstitueringen, og rotér forsiktig hetteglasset i 60 sekunder hvert 5. minutt til pulveret er oppløst. Skal ikke ristes. Rekonstituering er vanligvis ferdig innen 10 til 15 minutter etter at vannet er tilsatt, men det kan ta opptil 30 minutter. Den rekonstituerte oppløsningen må beskyttes mot sollys.

Dersom det brukes et mekanisk apparat til å rekonstituere Benlysta må det ikke overskride 500 rpm, og hetteglasset må ikke roteres lenger enn i 30 minutter.

2) Før fortynning av Benlysta

Når rekonstitueringen er ferdig skal oppløsningen være opaliserende og fargeløs til svak gul og uten partikler. Små luftbobler forventes imidlertid og er akseptabelt.

120 mg hetteglass

Etter rekonstituering kan et volum på 1,5 ml (tilsvarende 120 mg belimumab) trekkes ut fra hvert 5 ml hetteglass.

400 mg hetteglass

Etter rekonstituering kan et volum på 5 ml (tilsvarende 400 mg belimumab) trekkes ut fra hvert 20 ml hetteglass.

3) Fortynning av løsningen til infusjon

Det rekonstituerte legemidlet skal fortynnes til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning. For pasienter med kroppsvekt på 40 kg eller mindre kan infusjonsposer med 100 ml av disse fortynningsmidlene vurderes, forutsatt at den endelige belimumabkonsentrasjonen i infusjonsposen ikke overstiger 4 mg/ml.

Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til intravenøs injeksjon er ikke forlikelig med Benlysta og må ikke brukes.

Bruk en 250 ml (eller 100 ml) infusjonspose eller -flaske med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning. Trekk ut og kast et volum som tilsvarende det volumet som skal injiseres i infusjonsposen/-flasken. Deretter tilsettes det nødvendige volum av den rekonstituerte Benlysta-oppløsningen til infusjonsposen eller -flasken. Snu forsiktig posen eller flasken for å blande oppløsningen. Ubrukt oppløsning i hetteglasset må kasseres.

Inspisér Benlysta-oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kassér oppløsningen dersom utfelling eller misfarging observeres.

Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke skal brukes umiddelbart, må den beskyttes mot direkte sollys og lagres i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Oppløsninger fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske, oppløsning kan oppbevares ved 2 °C til 8 °C eller i romtemperatur (15 °C til 25 °C).

Den totale tid fra rekonstituering av Benlysta til avslutning av infusjonen må ikke overskride 8 timer.

4) Administrasjonsmåte for fortynnet løsning

Benlysta skal infunderes over en periode på 1 time.

Benlysta skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse linje som andre legemidler. Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Benlysta og polyvinylklorid- eller polyolefinposer.
